

516,876
Rec'd PCT/PTO 03 DEC 2004

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



10/516876

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/104204 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 237/04, 401/12, 401/06 (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04930

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Mai 2003 (12.05.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(30) Angaben zur Priorität:

102 24 888.5 5. Juni 2002 (05.06.2002) DE

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

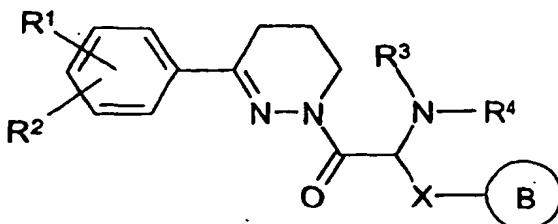
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EGGENWEILER, Hans-Michael [DE/DE]; Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, 64297 Darmstadt (DE).

(54) Titel: PYRIDAZINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PYRIDAZINDERIVATE

WO 03/104204 A1



(I)

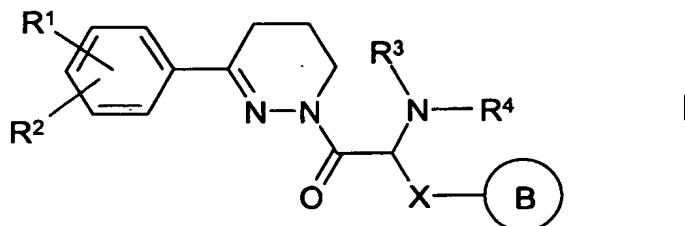
(57) Abstract: Disclosed are pyridazine derivatives of formula (I), which act as phosphodiesterase IV inhibitors and can be used for treating osteoporosis, tumors, cachexia, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, inflammatory processes, allergies, asthma, autoimmune diseases, myocardial diseases, and AIDS.

(57) Zusammenfassung: Pyridazinderivate der Formel (I), wirken als Phosphodiesterase IV-Inhibitoren und lassen sich zur Behandlung von Osteoporose, Tumoren, Kachexie, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multipler Sklerose, Diabetes mellitus, entzündlichen Prozessen, Allergien, Asthma, Autoimmunkrankheiten, Myokarderkrankungen und AIDS einsetzen.

Pyridazinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, OH, OR⁸, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸ oder Hal bedeuten,

10 R¹ und R² zusammen auch -OCH₂O- oder -OCH₂CH₂O- bedeuten,

R³ H, A"R⁹, COA"R⁹, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹, CON(A"R⁹)(A"R⁹), NH₂, NHA"R⁹, N(A"R⁹)(A"R⁹), NCOA"R⁹ oder NCOOA"R⁹,

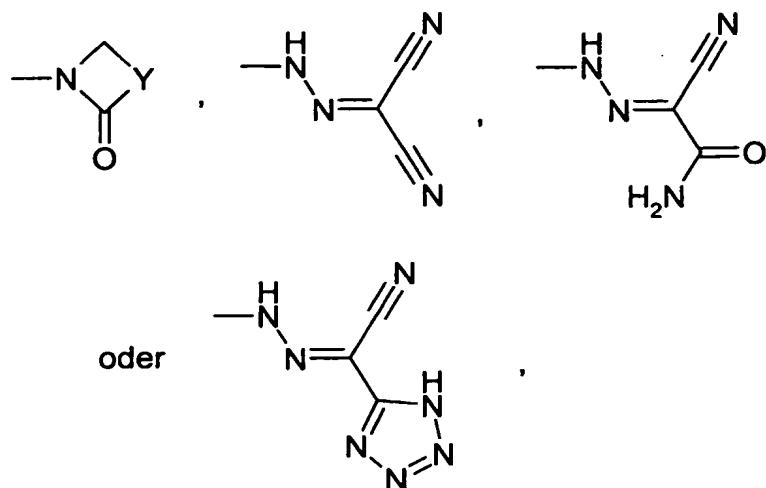
R⁴ H, A"R⁹, COA"R⁹, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹ oder CON(A"R⁹)(A"R⁹),

15 B einen aromatischen isocyclischen oder heterocyclischen Rest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁵, R⁶ und/oder R⁷ substituiert sein kann,

X Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH oder NA"R⁹ ersetzt sein können,

20 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder 1 oder 2 H-Atome durch R¹¹ und/oder R¹² ersetzt sein können,

25 R⁵, R⁶, R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, A"R⁹, OH, OA"R⁹, NH₂, NHA"R⁹, N(A"R⁹)(A"R⁹), NHCOA"R⁹, NHCOOA"R⁹, NHCONH₂, NHCONHA"R⁹, NHCON(A"R⁹)(A"R⁹), Hal, COOH, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹, CON(A"R⁹)(A"R⁹),



R^8 A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen,
 5 R^9 H, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NH₂, NHA, NAA', NCOA, NCOOA, OH, OA, $(CH_2)_n$ Aryl oder $(CH_2)_n$ Het,
 R^{10} Alkyl mit 1-10 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
 10 worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NMe, NEt und/oder durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder 1 H-Atom durch R^9 ersetzt sein kann,
 15 R^{11} H, A, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹, CON(A"R⁹)(A'"R⁹), NH₂, NHA"R⁹, N(A"R⁹)(A'"R⁹), NCOA"R⁹, NCOOA"R⁹, OH oder OA"R⁹,
 R^{12} H, A, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹ oder CON(A"R⁹)(A'"R⁹),
 Y Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen, 20 worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH oder NR¹⁰ und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH ₂ -Gruppen durch O, S, SO, SO ₂ , NH oder NR ¹⁰ und/oder 5 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder Aryl oder Het,
10	A und A'	zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH ₂ -Gruppen durch O, S, SO, SO ₂ , NH, NR ¹⁰ , NCOR ¹⁰ oder NCOOR ¹⁰ ersetzt sein können,
15	A'', A'''	jeweils unabhängig voneinander fehlt, Alkylen mit 1-10 C-Atomen, Alkenylen mit 2-8 C-Atomen oder Cycloalkylen mit 3-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH ₂ -Gruppen durch O, S, SO, SO ₂ , NH oder NR ¹⁰ und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
20	Aryl	A'' und A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH ₂ -Gruppen durch O, S, SO, SO ₂ , NH, NR ¹⁰ , NCOR ¹⁰ oder NCOOR ¹⁰ ersetzt sein können, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, R ¹⁴ , OR ¹³ , N(R ¹³) ₂ , NO ₂ , CN, COOR ¹³ , CON(R ¹³) ₂ , NR ¹³ COR ¹³ , NR ¹³ CON(R ¹³) ₂ , NR ¹³ SO ₂ A, COR ¹³ , SO ₂ N(R ¹³) ₂ , S(O) _m R ¹⁴ substituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl,
25	R ¹³	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
30	R ¹⁴	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, R ¹⁴ , OR ¹³ , N(R ¹³) ₂ , NO ₂ , CN, COOR ¹³ , CON(R ¹³) ₂ , NR ¹³ COR ¹³ , NR ¹³ CON(R ¹³) ₂ , NR ¹³ SO ₂ R ¹⁴ , COR ¹³ , SO ₂ NR ¹³ und/oder S(O) _m R ¹⁴ substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-

5 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

1-Benzoyltetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

10 Weitere Arylalkanoylpypyridazine sind zum Beispiel aus EP 0 922 036, EP 1 124 809 oder WO 01/04099 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

20 Die Verbindungen der Formel I zeigen eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N. Sommer et al., Nature Medicine, **1**, 244-248 (1995)). Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in Biochim. Biophys. Acta **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

25 Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für Phosphodiesterase IV wird durch Bestimmung ihrer IC₅₀-Werte (der Inhibitorkonzentration, die zur Erreichung einer 50%igen Hemmung der Enzymaktivität erforderlich ist) gemessen.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Inhibitoren ist z.B. von T.J. Torphy et al. in Thorax, **46**,

512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, *Acta allergologica* **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

5 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

10 Außerdem zeigen die Verbindungen eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerativer Kolitis, 15 Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

20 Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunstörungen wie multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden von N. Sommer et al., *Nature Medicine* **1**, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., *Clin. Exp. Immunol.* **100**, 126-132 (1995) bestimmt werden.

25 Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die antikachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., *J. Clin. Invest.* **95**, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., *Med. Res. Rev.* **17**, 477ff. (1997)).

30 PDE IV-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet (D. Marko et al., *Cell Biochem. Biophys.* **28**, 75ff. (1998)). Die Wirkung von PDE IV-Inhibitoren bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

PDE IV-Inhibitoren können die Mortalität in Modellen für Sepsis verhindern und eignen sich daher für die Therapie von Sepsis (W. Fischer et al., Biochem. Pharmacol. **45**, 2399ff. (1993)).

5

Sie können weiterhin zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden.

10

Die Wirkung von PDE IV-Inhibitoren bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.

15

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Typ-4-Phosphodiesteraseinhibitoren (PDE IV-Inhibitoren) der Formel I zur Behandlung von Erkrankungen sowie Kombinationen von Verbindungen der Formel I mit anderen Arzneistoffen.

25

Es wird auf WO 01/57025 verwiesen, aus der spezielle Pyrimidinderivate als PDE IV-Inhibitoren, ihre Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen sowie Kombinationen mit anderen Arzneistoffen bekannt sind.

30

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend insbesondere die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten, der an einer Erkrankung oder einem

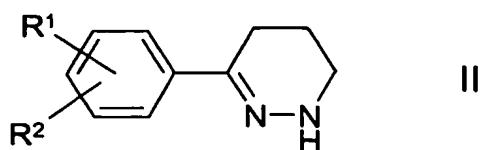
Leiden leidet, die vom PDE IV- Isozym in seiner Rolle bei der Regulierung der Aktivierung und Degranulation humaner Eosinophiler vermittelt wird.

Aus WO 01/57025 sind verschiedene In-vitro-Assays und Tiermodellversuche bekannt, die genug Daten bereitstellen können, um den therapeutischen Nutzen von Verbindungen der Formel I zu definieren und nachzuweisen.

Verbindungen der Formel I hemmen das PDE IV-Isozym und eignen sich daher aufgrund der wesentlichen Rolle, die die PDE-IV-Isozymfamilie in der Physiologie aller Säugetiere spielt, für verschiedenste therapeutische Anwendungen. Bei der enzymatischen Rolle der PDE IV-Isozyme handelt es sich um die intrazelluläre Hydrolyse von Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) in Leukozyten vor Erreichen des Entzündungszustands. cAMP

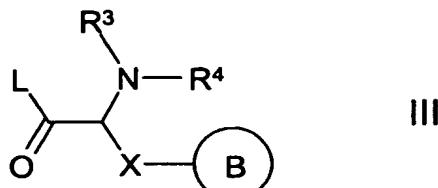
15 wiederum ist für die Vermittlung der Wirkung zahlreicher Hormone im Körper verantwortlich und die Hemmung von PDE IV spielt daher eine wesentliche Rolle bei verschiedenen physiologischen Vorgängen. Es liegt umfassende Fachliteratur vor, in der die Wirkungen von PDE-Inhibitoren auf verschiedene Entzündungsreaktionen der Zelle beschrieben werden,
20 zu denen außer der Erhöhung von cAMP auch die Hemmung der Superoxidproduktion, Degranulation, Chemotaxis und Freisetzung des Tumor Nekrose Faktors (TNF) in Eosinophilen, Neutrophilen und Monozyten zählt.

25 Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der Formel I und ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie deren Salzen und Solvaten, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) eine Verbindung der Formel II



worin

R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

10 und R³, R⁴, X und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe
vorliegt, diese geschützt ist,
umsetzt,
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

15 oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Reste R¹, R²,
R³, R⁴ und/oder B in einen oder mehrere andere Reste R¹, R², R³, R⁴
und/oder B umwandelt, indem man
i) einen Ether oder Ester spaltet,
20 ii) eine OH-Funktion alkyliert oder acyliert,
iii) eine Aminogruppe reduktiv alkyliert,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

25

Die Erfindung betrifft außerdem die optisch aktiven Formen (Stereo-isomere), die Enantiomere, die Racemate, die Diastereomere und die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvaten der

Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Monohydrate, Dihydrate oder Alkoholate.

5

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten werden z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie sogenannte Prodrug-Verbindungen verstanden.

Unter Prodrug-Derivaten werden z.B. Verbindungen der Formel I verstanden, die z.B. mit Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden modifiziert wurden und die im Organismus rasch gespalten werden und so die erfindungsgemäßen Wirkstoffe abgeben. Dazu zählen auch biologisch abbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen wie z.B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

20	Abu	4-Aminobuttersäure
	Aha	6-Aminohexansäure, 6-Aminocapronsäure
	Ala	Alanin
	Asn	Asparagin
	Asp	Asparaginsäure
25	Arg	Arginin
	Cys	Cystein
	Dab	2,4-Diaminobuttersäure
	Dap	2,3-Diaminopropionsäure
	Gln	Glutamin
30	Glp	Pyroglutaminsäure
	Glu	Glutaminsäure
	Gly	Glycin
	His	Histidin
	homo-Phe	homo-Phenylalanin

	Ile	Isoleucin
	Leu	Leucin
	Lys	Lysin
	Met	Methionin
5	Nle	Norleucin
	Orn	Ornithin
	Phe	Phenylalanin
	Phg	Phenylglycin
	4-Hal-Phe	4-Halogen-phenylalanin
10	Pro	Prolin
	Ser	Serin
	Thr	Threonin
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
15	Val	Valin.

Ferner bedeuten nachstehend:

	Ac	Acetyl
20	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	CBZ oder Z	Benzoyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
25	Et	Ethyl
	FCA	Fluoresceincarbonsäure
	FITC	Fluoresceinisothiocyanat
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	FTH	Fluoresceinthioharnstoff
30	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
35	OBut	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester

OEt	Ethylester
POA	Phenoxyacetyl
Sal	Salicyloyl
TFA	Trifluoressigsäure
5 Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

Die Bedeutungen aller Reste, die mehr als einmal vorkommen, sind jeweils voneinander unabhängig.

10 Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, X, B und L die in den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

15 Alkyl mit 1-10 C-Atomen bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, ist verzweigt oder unverzweigt, und bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und bedeutet z.B. Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiter bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert.-Butyl, jedoch auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, 20 Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

25 Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl oder Cyclobutyl, weiter bevorzugt Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch Cycloheptyl; besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

30 Alkenyl bedeutet vorzugsweise Vinyl, Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sec-Butenyl; ferner ist 4-Pentenyl, Isopentenyl oder 5-Hexenyl bevorzugt.

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

Alkylencycloalkyl bedeutet z.B. Cyclohexylmethyl oder Cyclopentylethyl.

Alkyl mit 1-6 C-Atomen bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ist verzweigt oder unverzweigt, und bedeutet z.B. Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiter bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert.-Butyl, jedoch auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl.

10 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, ferner auch I.

Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und befinden sich vorzugsweise in der 3- oder 4-Stellung des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander H, Hydroxyl, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂CH₃, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Bevorzugt bedeuten sie jedoch jeweils Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Benzyloxy, oder aber Fluor-, Difluor- oder Trifluormethoxy, oder 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

20 R¹ bedeutet besonders bevorzugt Ethoxy, Benzyloxy, F, Propoxy oder Isopropoxy, weiterhin Difluormethoxy oder Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentoxy. R¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Methoxy.

25 R² bedeutet besonders bevorzugt Methoxy, Ethoxy, F oder Ethyl, weiterhin Difluormethoxy oder Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentoxy. R² bedeutet ganz besonders bevorzugt 3-Ethoxy.

30 R³ bedeutet vorzugsweise H, A"R⁹, COA"R⁹ oder COOA"R⁹, besonders bevorzugt H, COO(CH₂)_nAryl, COA"H, COOA"H, A"NAA", A"Aryl oder A"Het.

R^3 bedeutet ganz besonders bevorzugt z.B. H, Fluorenylmethyl-oxycarbonyl, Acetyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, N,N-Dimethylaminoethyl, Benzyl oder Pyridylmethyl.

5 R^4 bedeutet vorzugsweise H.

X bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

10 B bedeutet vorzugsweise Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyl, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^5 , R^6 und/oder R^7 substituiert sein kann.

15 B bedeutet in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinoliny, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyl, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch OH, OA, NH₂, NAA', O-Alkylen-NAA', O-Alkylen-OH, substituiert sein kann.

20 25 B bedeutet in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform unsubstituiertes oder einfach durch OR¹³, N(R¹³)₂, O-Alkylen-N(R¹³)₂ oder O-Alkylen-OH substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl.

R^5 bedeutet vorzugsweise H, OR¹³, N(R¹³)₂, O-Alkylen-N(R¹³)₂ oder O-Alkylen-OH.

R^6 und R^7 bedeuten vorzugsweise H.

30 R^8 bedeutet vorzugsweise R¹³, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Alkylenycloalkyl mit 4-8 C-Atomen.

R^9 bedeutet vorzugsweise H, $(CH_2)_n$ Aryl oder $(CH_2)_n$ Het.

R^{10} bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1-10 C-Atomen.

5

R^{11} bedeutet vorzugsweise H,

R^{12} bedeutet vorzugsweise H.

R^{13} bedeutet vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

10

R^{14} bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

Y bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

15

A, A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen.

A", A"" bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander:
fehlt oder Alkylen.

20

Aryl bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Sulfonamido,

25

Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl.

30

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-

Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-
5 Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.
10 15 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.
Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-
20 25 30 Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-

Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het besonders bevorzugt

5 unsubstituiertes Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyl, ganz besonders bevorzugt ist Pyridyl.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet Het einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

15

Het bedeutet darin besonders bevorzugt z.B. 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl.

20

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

25

Dementsprechend betrifft die Verbindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30

in Ia R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy

bedeuten;

5

in Ib R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopentyloxy oder F,

bedeuten;

10

in Ic R^1 4-Methoxy,
 R^2 3-Ethoxy,

bedeuten;

in Id R^4 H bedeutet;

15

in Ie R^3 H, $COO(CH_2)_nAryl$, $COA''H$, $COOA''H$, $A''NAA'$, $A''Aryl$ oder $A''Het$ bedeutet;

20

in If X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen bedeutet;

25

in Ig B Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyl, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch OH, OA, NH₂, NAA', O-Alkylen-NAA', O-Alkylen-OH, substituiert sein kann,

bedeutet;

30

in Ih B unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} , $N(R^{13})_2$,
 O-Alkylen- $N(R^{13})_2$ oder O-Alkylen-OH substituiertes
 Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl

bedeutet;

5

in II R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy,
 Benzyloxy, Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl,
 Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy,
 R^1 und R^2 zusammen auch $-OCH_2O-$ oder $-OCH_2CH_2O-$,

10

R^3 H, $A''R^9$, $COA''R^9$, $COOA''R^9$, $CONH_2$, $CONHA''R^9$,
 $CON(A''R^9)(A''R^9)$, NH_2 , $NHA''R^9$, $N(A''R^9)(A''R^9)$,
 $NCOA''R^9$ oder $NCOOA''R^9$,

R^4 H,

X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

15

A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1,
 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^9 H, $(CH_2)_nAryl$ oder $(CH_2)_nHet$,

bedeuten;

20

in Ij R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy,
 Benzyloxy, Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl,
 Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy,

R^1 und R^2 zusammen auch $-OCH_2O-$ oder $-OCH_2CH_2O-$,

25

R^3 H, $A''R^9$, $COA''R^9$, $COOA''R^9$, $CONH_2$, $CONHA''R^9$,
 $CON(A''R^9)(A''R^9)$, NH_2 , $NHA''R^9$, $N(A''R^9)(A''R^9)$,
 $NCOA''R^9$ oder $NCOOA''R^9$,

R^4 H,

X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

30

A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1,
 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^9 H, $(CH_2)_nAryl$ oder $(CH_2)_nHet$,

Aryl	unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} substituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl,
R^{13}	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
Het	Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder Chinoxaliny, unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} , $N(R^{13})_2$, O-Alkylen- $N(R^{13})_2$ oder O-Alkylen-OH substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl
B	bedeuten;

in lk	R^1, R^2	jeweils unabhängig voneinander Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy,
	R^3	H, Fluorenylmethyloxycarbonyl, Acetyl, tert.- Butyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, N,N- Dimethylaminoethyl, Benzyl oder Pyridylmethyl,
	R^4	H,
	X	Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,
	R^{13}	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	Het	Pyridyl,
	B	unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} , $N(R^{13})_2$, O-Alkylen- $N(R^{13})_2$ oder O-Alkylen-OH substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhaltnissen.

30 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden her-

gestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man 5 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

In den Verbindungen der Formeln II und III haben R¹, R², R³, R⁴, X und B die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

15

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

20

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

25

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

30

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

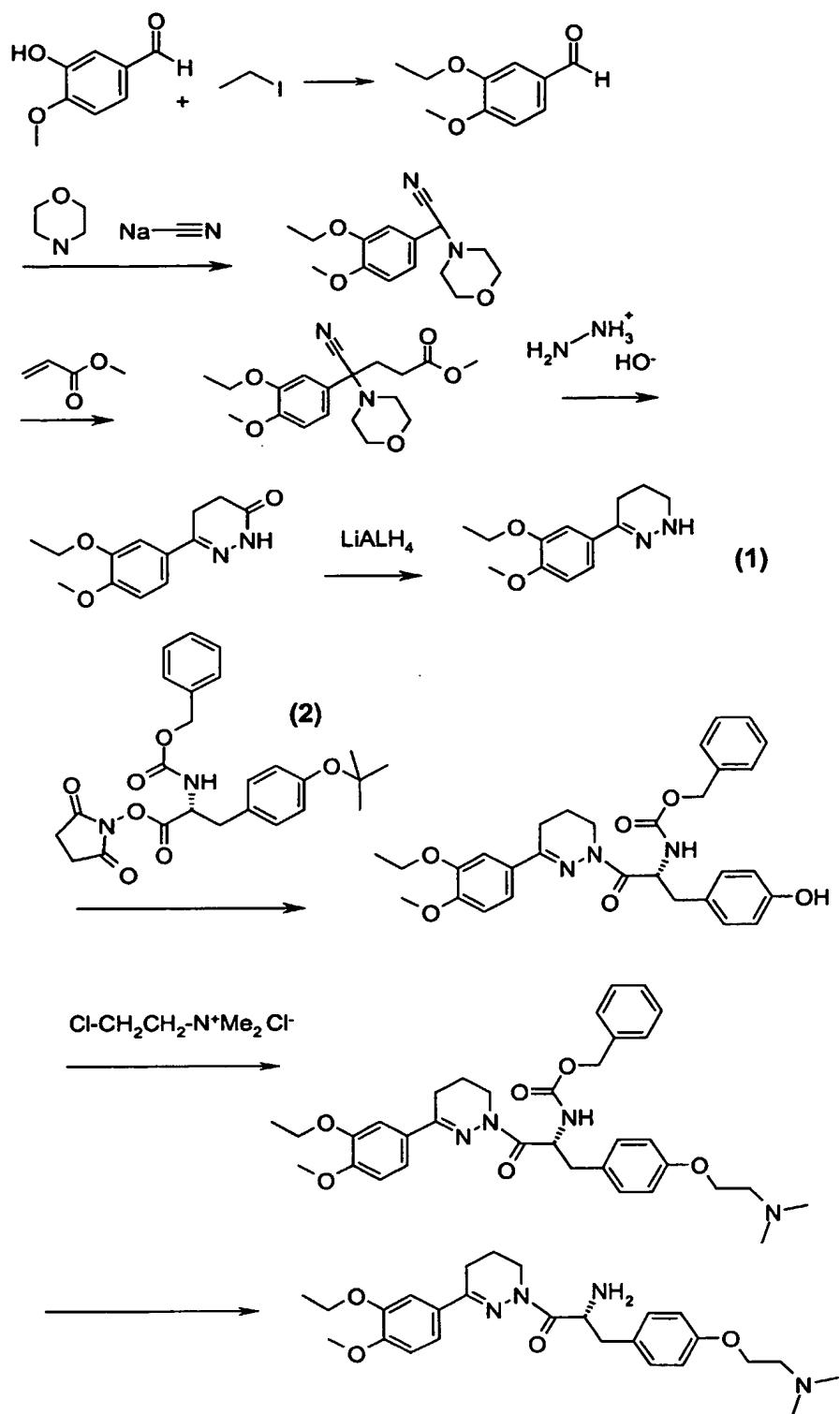
Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

10

Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise z.B. nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:



Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,

10 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie

15 Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

20 Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

25 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I

30

entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

5

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

10

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

35

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des

Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxylschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxylschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B.

eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei 5 Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethyl-ether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

15

20 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

25

30 Ferner kann man freie Amino- und/oder Hydroxygruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{C}(\text{=NH})\text{-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie 35 Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e) R¹, R², R³ und/oder R⁴ in einen oder mehrere andere Reste R¹, R², R³ und/oder R⁴ umwandelt, z.B. indem man

- 5 Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder Bromsubstituenten durch Umsetzung mit z.B. Kupfercyanid in Cyangruppen umwandelt und/oder
- 10 Cyangruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert und/oder Carboxygruppen durch Umsetzung mit Alkoholen verestert und/oder Nitrogruppen unter hydrogenolytischen Bedingungen alkyliert, wobei alkylierte Amine erhalten werden.
und/oder Amine reduktiv alkyliert, wobei mit Aldehyden und Komplexen Hydriden umgesetzt wird.
- 15

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten

Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die

sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B.

5 Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylen-diamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-10 D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

15 Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

20

25 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine

30 Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen 5 der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch 10 sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditions-
salze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie
Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.
15 Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium.
Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin,
Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin
und Procain.

20 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäß sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien 25 Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

30 Enthält eine erfindungsgemäß Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die

Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

10

15

Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs, die günstig beeinflußt werden können, zählen z.B. die Art, wie dieser Wirkstoff durch Zellmembranen hindurch transportiert wird, was wiederum die Absorption, Verteilung, biologische Umwandlung und Exkretion dieses Wirkstoffs direkt und positiv beeinflussen kann. Obwohl der Verabreichungsweg der pharmazeutischen Zusammensetzung wichtig ist und verschiedene anatomische, physiologische und pathologische Aspekte die biologische Verfügbarkeit entscheidend beeinflussen können, hängt die Löslichkeit des Wirkstoffs üblicherweise von der Art seiner jeweiligen Salzform, die verwendet wird, ab. Weiterhin ist dem Fachmann deutlich, daß eine wässrige Lösung des Wirkstoffs für die rascheste Absorption des Wirkstoffs in den Körper eines behandelten Patienten sorgt, während Lipidlösungen und -suspensionen sowie feste Dosierungsformen zu einer weniger raschen Absorption des Wirkstoffs führen.

20

25

30

Die orale Aufnahme eines Wirkstoffs der Formel I stellt aus Sicherheits-, Bequemlichkeits- und Sparsamkeitsgründen den am stärksten bevorzugten Verabreichungsweg dar, die Absorption einer derartigen oralen

5 Dosierungsform kann jedoch durch physikalische Eigenschaften wie Polarität, durch Reizung der Magen-Darm-Schleimhaut hervorgerufenes Erbrechen, Abbau durch Verdauungsenzyme und niedrigen pH, ungleichmäßige Absorption oder Propulsion in Gegenwart von Nahrungsmitteln oder anderen Arzneistoffen sowie Stoffwechsel durch Enzyme der
10 Schleimhaut, der Darmflora oder der Leber gestört werden. Die Formulierung des Wirkstoffs als unterschiedliche pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen kann zur Überwindung oder Verringerung eines oder mehrerer der oben genannten Probleme im Zusammenhang mit der Absorption oraler Dosierungsformen wirksam sein.

15 Eine gemäß den hier beschriebenen Verfahren hergestellte Verbindung der Formel I läßt sich aus der Reaktionsmischung, in der sie endgültig hergestellt wird, auf jedem beliebigen üblichen Weg, mit dem der Chemiker auf dem Gebiet der organischen Synthese vertraut ist, abtrennen. Die abgetrennten Verbindungen lassen sich nach bekannten Verfahren reinigen. Für die Trennung und Reinigung lassen sich verschiedene Verfahren und Techniken verwenden, darunter z.B. Destillation, Umkristallisieren, Säulenchromatographie, Ionenaustauschchromatographie, Gelchromatographie, Affinitätschromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie sowie Lösungsmittelextraktion.

Stereoisomere

30 Eine Verbindung, die der Formel I entspricht, kann dergestalt sein, daß die Atome, aus denen sie besteht, trotz identischer Verknüpfungen räumlich auf zwei oder mehr Wege angeordnet sein können. Diese Verbindung liegt infolgedessen in Form von Stereoisomeren vor. Cis-trans-Isomerie ist nur eine Art der Stereoisomerie. Sind die Stereoisomere Bild und Spiegelbild,

die nicht zur Deckung gebracht werden können, so handelt es sich um Enantiomere mit Chiralität oder Händigkeit, da ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome in der sie bildenden Struktur vorliegen. Enantiomere sind optisch aktiv und daher unterscheidbar, da sie die Ebene von polarisiertem Licht gleich stark, jedoch in entgegengesetzte Richtungen drehen.

5 Liegen in einer Verbindung der Formel I zwei oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome vor, so existieren an jedem dieser Kohlenstoffatome zwei mögliche Konfigurationen. Liegen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vor, existieren zum Beispiel vier mögliche Stereoisomere. Weiterhin lassen sich diese vier möglichen Stereoisomere in sechs mögliche Stereoisomerenpaare einteilen, die sich voneinander unterscheiden. Ein Molekülpaar mit mehr als einem asymmetrischen Kohlenstoff muß an 10 jedem asymmetrischen Kohlenstoff unterschiedliche Konfigurationen aufweisen, um als Enantiomere zu gelten. Diejenigen Paare, die sich nicht wie Enantiomere verhalten, weisen eine unterschiedliche stereochemische Beziehung auf, die als diastereomere Beziehung bezeichnet wird. Stereoisomere, die keine Enantiomere sind, werden als Diastereoisomere 15 oder häufiger Diastereomere bezeichnet.

20

Alle diese gut bekannten Aspekte der Stereochemie der Verbindungen der Formel I werden als Teil der vorliegenden Erfindung betrachtet. Die vorliegende Erfindung umfaßt daher Verbindungen der Formel I, die 25 Stereoisomere sind, und, falls es sich bei diesen um Enantiomere handelt, die einzelnen Enantiomere, racemische Mischungen dieser Enantiomere sowie künstliche, d.h. synthetische Mischungen, die Anteile dieser Enantiomere enthalten, die sich von den in einer racemischen Mischung beobachteten Anteilen dieser Enantiomere unterscheiden. Umfaßt eine 30 Verbindung der Formel I Stereoisomere, bei denen es sich um Diastereomere handelt, so umfaßt diese Verbindung die einzelnen

Diastereomere sowie Mischungen von zwei oder mehr beliebigen dieser Diastereomeren in beliebigen Anteilen.

Zur Erläuterung soll folgendes dienen: existiert ein einziges 5 asymmetrisches Kohlenstoffatom in einer Verbindung der Formel I, was zu ihren (-)(R)- und (+)(S)-Enantiomeren führt, so umfaßt diese Verbindung alle ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salzformen, Prodrugs und Metaboliten, die therapeutisch wirksam und nützlich zur Behandlung der bzw. Vorbeugung gegen die im weiteren Text beschriebenen Erkrankungen 10 und Leiden sind. Liegt eine Verbindung der Formel I in Form von (-)(R)- und (+)(S)-Enantiomeren vor, so umfaßt diese Verbindung auch das (+)(S)-Enantiomer allein oder das (-)(R)-Enantiomer allein, wenn die therapeutische Wirksamkeit insgesamt, im wesentlichen oder hauptsächlich in nur einem dieser Enantiomere vorliegt bzw. wenn 15 unerwünschte Nebenwirkungen in nur einem dieser Enantiomere vorliegen. Falls zwischen den biologischen Eigenschaften der beiden Enantiomere im wesentlichen kein Unterschied existiert, so umfaßt diese Verbindung der Formel I weiterhin das (+)(S)-Enantiomer und das (-)(R)-Enantiomer gemeinsam als racemische Mischung oder nichtracemische Mischung in 20 einem beliebigen Verhältnis von entsprechenden Anteilen.

Die spezifischen biologischen Wirkungen bzw. physikalischen und 25 chemischen Eigenschaften eines Paares oder Satzes von Enantiomeren einer Verbindung der Formel I – falls vorhanden – können zum Beispiel zur Bildung eines therapeutischen Endprodukts die Verwendung dieser Enantiomere in bestimmten Verhältnissen nahelegen. Zur Veranschaulichung soll folgendes dienen: falls ein Enantiomerenpaar existiert, können die Enantiomere in Verhältnissen wie 90% (R) - 10% (S), 80% (R) - 20% (S), 70% (R) - 30% (S), 60% (R) - 40% (S), 50% (R) - 50% (S), 40% (R) - 30% (S), 30% (R) - 70% (S), 20% (R) - 80% (S) und 10% (R) - 90% (S) 30 verwendet werden. Nach der Auswertung der Eigenschaften der verschiedenen Enantiomeren einer Verbindung der Formel I – falls solche

existieren – lässt sich die entsprechende Menge eines oder mehrerer dieser Enantiomere mit bestimmten erwünschten Eigenschaften, die das therapeutische Endprodukt bilden, auf einfache Weise ermittelt werden.

5 Isotope

Es ist weiterhin vorgesehen, daß eine Verbindung der Formel I isotopenmarkierte Formen davon umfaßt. Eine isotopenmarkierte Form einer Verbindung der Formel I ist mit dieser Verbindung bis auf die Tatsache, daß eines oder mehrere Atome der Verbindung durch ein Atom bzw.

10 Atome mit einer Atommasse oder Massenzahl ersetzt wurden, die sich von der Atommasse oder Massenzahl des Atoms, das üblicherweise natürlich vorkommt, unterscheidet, identisch. Zu den Isotopen, die leicht im Handel erhältlich sind und in eine Verbindung der Formel I nach gut bekannten Verfahren eingebaut werden können, zählen zum Beispiel Isotope von
15 Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor und Chlor, z.B. ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F bzw. ^{36}Cl . Eine Verbindung der Formel I, eines ihrer Prodrugs oder jeweils ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, die eines oder mehrere der oben genannten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthält, ist als
20 Bestandteil der vorliegenden Erfindung vorgesehen. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I lässt sich auf vielerlei nützliche Art verwenden. Zum Beispiel eignet sich eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I, in die z.B. ein Radioisotop wie ^3H oder ^{14}C eingebaut worden ist, für Assays zur Verteilung des Arzneistoffs und/oder
25 Substratgewebes. Diese Radioisotope, d.h. Tritium (^3H) und Kohlenstoff-14 (^{14}C), sind aufgrund ihrer einfachen Herstellung und ausgezeichneten Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. Der Einbau schwererer Isotope, z.B. Deuterium (^2H), in eine Verbindung der Formel I weist therapeutische Vorteile aufgrund der höheren Stabilität dieser isotopenmarkierten
30 Verbindung im Metabolismus auf. Höhere Stabilität in Metabolismus bedeutet unmittelbar eine erhöhte Halbwertszeit in vivo oder niedrigere Dosierungen, was unter den meisten Umständen eine bevorzugte

Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen würde. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I lässt sich üblicherweise durch Durchführung der in den Syntheseschemata und der damit in Zusammenhang stehenden Beschreibung, im Beispielteil und im Herstellungsteil im vorliegenden Text offenbarten Vorgehensweisen 5 herstellen, wobei ein nicht isotopenmarkierter Reaktionspartner durch einen leicht verfügbaren isotopenmarkierten Reaktionspartner ersetzt wird.

Zur Manipulation des oxidativen Metabolismus der Verbindung über den 10 primären kinetischen Isotopeneffekt kann auch Deuterium (^2H) in eine Verbindung der Formel I eingebaut werden. Beim primären kinetischen Isotopeneffekt handelt es sich um eine Veränderung der Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion aufgrund des Austausches isotopischer Kerne, was wiederum durch die Änderung der für die Bildung kovalenter

Bindungen im Anschluß an diesen isotopischen Austausch erforderlichen 15 Grundzustandsenergien verursacht wird. Der Austausch eines schwereren Isotops führt üblicherweise zu einer Erniedrigung der

Grundzustandsenergie für eine chemische Bindung und verursacht so eine 20 Verringerung der Geschwindigkeit bei einem geschwindigkeitslimitierenden Bindungsbruch. Findet der Bindungsbruch an bzw. in der Nähe einer Sattelpunktregion entlang der Koordinate einer Reaktion mit mehreren Produkten statt, so können sich die Produktverteilungsverhältnisse stark ändern. Zur Erläuterung: Wird Deuterium an ein Kohlenstoffatom in einer nichtaustauschbaren Position gebunden, so sind

25 Geschwindigkeitsunterschiede von $k_M/k_D = 2-7$ typisch. Wird dieser Geschwindigkeitsunterschied erfolgreich auf eine oxidationsanfällige Verbindung der Formel I angewandt, so kann sich dadurch das Profil dieser Verbindung *in vivo* drastisch ändern und zu verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen.

30 Bei der Entdeckung und Entwicklung von Therapeutika versucht der Fachmann, pharmakokinetische Parameter zu optimieren und gleichzeitig

wünschenswerte In-vitro-Eigenschaften beizubehalten. Man kann vernünftig annehmen, daß viele Verbindungen mit schlechten pharmakokinetischen Profilen gegenüber dem oxidativen Metabolismus anfällig sind. Aus derzeitig verfügbaren In-vitro-Assays mit Leber-

5 mikrosomen erhält man wertvolle Informationen über den Verlauf dieses oxidativen Metabolismus, aufgrund dessen wiederum deuterierte Verbindungen der Formel I mit einer verbesserten Stabilität durch Resistenz gegenüber einem derartigen oxidativen Metabolismus rational gestaltet werden können. So gelangt man zu wesentlichen Verbesser-

10 ungen der pharmakokinetischen Profile der Verbindungen der Formel I, die sich quantitativ als erhöhte In-vivo-Halbwertszeit (T/2), Konzentration bei maximaler therapeutischer Wirkung (C_{max}), Fläche unter der Dosis-Wirkungskurve (AUC) sowie F und als verringerte Clearance, Dosis und Materialkosten ausdrücken lassen.

15 Zur Veranschaulichung des Obigen soll folgendes dienen: eine Verbindung der Formel I mit mehrfachen potentiellen Angriffsstellen für den oxidativen Metabolismus, z.B. Wasserstoffatome an einem Benzylrest und Wasserstoffatome, die an ein Stickstoffatom gebunden sind, wird als Reihe von Analogen hergestellt, in denen verschiedene Kombinationen von Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome ersetzt werden, so daß einige, die meisten oder alle dieser Wasserstoffatome durch Deuteriumatome ersetzt sind. Durch Bestimmungen der Halbwertszeit gelangt man zu einer günstigen und genauen Bestimmung, wie sehr sich die Verbesserung der

20 Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativen Metabolismen verbessert hat. Auf diese Weise wird bestimmt, daß aufgrund eines derartigen Austausches von Wasserstoff gegen Deuterium die Halbwertszeit der Ausgangsverbindung um bis zu 100% verlängert werden kann.

25 Der Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium in einer Verbindung der Formel I läßt sich auch dazu verwenden, um zu einer günstigen Änderung des Stoffwechselproduktspektrums der Ausgangsverbindung zwecks

Verringerung oder Ausschluß von unerwünschten toxischen Stoffwechselprodukten zu gelangen. Entsteht zum Beispiel ein toxisches Stoffwechselprodukt aufgrund der Spaltung einer oxidativen Kohlenstoff-Wasserstoff (C-H)-Bindung kann vernünftigerweise angenommen werden, daß das deuterierte Analog die Produktion des unerwünschten Stoffwechselprodukts wesentlich verringert oder ausschließt, sogar dann, wenn es sich bei der jeweiligen Oxidation nicht um einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt. Weitere Informationen zum Stand der Technik in bezug auf den Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium finden sich z.B. bei Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry **33**(10), 2927-2937, 1994, und Jarman et al., Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

15 Therapeutische Anwendungen

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Myocarderkrankungen.

Koronare Herzerkrankungen stellen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt dar. Bei einem kritisch verengten Herzkranzgefäß kann ein reduzierter Blutstrom zu Myokardischämie führen. Wird mit einer Reperfusion begonnen, so führt dies je nach der Schwere des vorangegangenen Ischämieschubs zu einer reversiblen oder nichtreversiblen Schädigung des Myokards, die durch langandauernde Depression oder den irreversiblen Verlust der Kontraktionsfähigkeit gekennzeichnet ist. Je nach der Größe der betroffenen Myokardregion kann es zu einem akuten oder chronischen Herzversagen kommen.

Ein besonderes klinisches Problem bei dem oben beschriebenen Fall ist die Entstehung einer Restenose nach anfänglich erfolgreicher Reperfusion durch PTKA, auch nach Implantation eines Stents, nach Thrombolyse oder

nach Transplantation eines aorto-koronaren Bypasses. Aus experimentellen Tierversuchen wie klinischen Versuchen gibt es Hinweise, daß bei den verschiedenen oben genannten Herzerkrankungen, d.h.

koronare Herzerkrankung selbst, reversible oder irreversible

5 Myokardischämie/Reperfusionsschädigung, akutes oder chronisches Herzversagen und Restenose, darunter auch In-Stent-Rostenose und Stent-in-Stent-Rostenose, Entzündungsvorgänge eine zufällige Rolle spielen. An diesen Entzündungsvorgängen sind existierende sowie einwandernde Makrophagen sowie Neutrophile und TH₁- und TH₂-

10 Helferzellen beteiligt. Diese Leukozytenreaktion führt zu dem charakteristischen Cytokinmuster, an dem TNF- α , IL-1 β , IL-2 und IL-6 sowie IL-10 und IL-13 beteiligt sind (Pulkki KJ: Cytokines and cardiomyocyte death. Ann. Med. 1997 29: 339-343.

Birks EJ, Yacoub MH: The role of nitric oxide and cytokines in heart failure.

15 Coron.Artery.Dis. 1997 8: 389-402).

Die Bildung dieser Spezies wurde an menschlichen Patienten mit Myokardischämie nachgewiesen. Im Tiermodell zeigt sich, daß die Cytokinproduktion der Einwanderung peripherer Makrophagen und Neutrophilen korreliert ist, wodurch die Schädigung in das noch intakte

20 Myokard verschleppt werden kann.

Der wichtigste Faktor bei der Cytokinantwort ist jedoch TNF- α , der entzündliche und pro-apoptotische Reaktionen vereinigt und außerdem eine direkte negativ-ionotrope Wirkung auf die Herzmyozyten ausübt. (Ceconi

25 C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? Prog.Cardiovasc.Dis. 1998 41: 25-30.

Mann DL: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. J.Card.Fail. 1996 2: S165-S172.

Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al.: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Eur.J.Pharmacol. 1993 237: 223-230).

5 An Tiermodellen des Myokardinfarkts wurde gezeigt, daß TNF- α während der Reperfusionsphase rasch freigesetzt wird (Herskowitz A, Choi S, Ansari AA, Wesselingh S: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. Am.J.Pathol. 1995 146: 419-428) und daß die Schutzwirkungen von Arzneistoffen wie Dexamethason (Arras 10 M, Strasser R, Mohri M, et al.: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic.Res.Cardiol. 1998 93: 97-107), Cyclosporin A (Arras M, Strasser R, Mohri M, et al.: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac 15 microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic.Res.Cardiol. 1998 93: 97-107. Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, et al.: Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. Eur.J.Pharmacol. 1999 364: 159-168) oder 20 Clorichromen (Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al.: The effect of cloricromene, a coumarine derivate, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Life Sci. 1993 53: 341-355) mit einer Verringerung von zirkulierendem TNF- α einhergehen.

25 PDE IV-Inhibitoren der Formel I sind wirksame Antagonisten der Makrophagen- und T-Zellen-Cytokinproduktion. Sie hemmen außerdem die Proliferation von T-Zellen. Die Hemmung von PDE IV kann daher eine günstige Wirkung bei denjenigen Myokarderkrankungen, bei denen ein 30 kausaler Zusammenhang mit der Cytokinproduktion und mit entzündlichen Vorgängen besteht, ausüben.

Im Vergleich mit PDE III-Inhibitoren und dem frühen PDE IV-Inhibitoren Rolipram fehlen bevorzugten PDE IV-Inhibitoren hämodynamische Nebenwirkungen, die bei der Behandlung der am meisten Herz-Kreislauf-
5 Störungen zu einer Einschränkung der Dosis führen können.

Das Ziel der Erfindung bestand darin, neue Verwendungsmöglichkeiten von Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften zu entdecken, insbesondere von denjenigen, die zur Herstellung von Arzneimitteln
10 verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze äußerst wertvolle pharmakologische Eigenschaften mit guter Verträglichkeit zur Behandlung von Myokarderkrankungen in sich vereinigen.

15 Die Erfindung sieht vorzugsweise die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokarderkrankungen vor, wobei diese Myokarderkrankungen entzündliche und immunologische Merkmale aufweisen.

20 Am stärksten bevorzugt sieht die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen, reversibler oder irreversibler Myokardischämie/Reperfusionsschädigung, akutem oder
25 chronischem Herzversagen und Restenose, darunter auch In-Stent-Rostenose und Stent-in-Stent-Rostenose, vor.

30 Bevorzugt sieht die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von einer oder mehreren aus der Gruppe der folgenden Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden vor:

Asthma jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Asthma aus der Gruppe atopisches Asthma, nichtatopisches Asthma, allergisches Asthma, IgE-vermitteltes atopisches Asthma, Bronchialasthma, essentielles Asthma, Primärasthma, durch pathophysiologische Störungen

5 hervorgerufenes endogenes Asthma, durch Umweltfaktoren hervorgerufenes exogenes Asthma, essentielles Asthma unbekannter oder inapparenter Ursache, nichtatopisches Asthma, bronchitisches Asthma, emphysematöses Asthma, durch Belastung induziertes Asthma, Berufsasthma, durch Bakterien-, Pilz-, Protozoen- oder Virusinfektion

10 hervorgerufenes infektallergisches Asthma, nichtallergisches Asthma, inzipientes Asthma, "wheezy infant syndrome";

chronische oder akute Bronchokonstriktion, chronische Bronchitis, Obstruktion der kleinen Atemwege sowie Emphysem;

15 obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung aus der Gruppe Asthma; Staublunge, chronische eosinophile Pneumonie; chronischer obstruktive pulmonaler Krankheit (COPD); COPD inklusive chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder damit assoziierte Atemnot, durch irreversible, fortschreitende Obstruktion der Atemwege gekennzeichnete COPD, Schocklunge (adult respiratory distress syndrome, ARDS) sowie Verschärfung der Überempfindlichkeit der Atemwege aufgrund Therapie mit anderen Arzneistoffen;

20

25 Staublunge jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Staublunge aus der Gruppe Aluminose oder Aluminiumstaublunge, Anthrakose(-Asthma), Asbestose oder Asbeststaublunge, Chilikose oder Kalkstaublunge, durch Einatmen von Straußfedernstaub verursachte Ptilose, durch Einatmung von Eisenteilchen verursachte Siderose, Silikose oder Steinstaublunge, Byssinose oder Baumwollstaubpneumokoniose sowie Talkpneumokoniose;

30

5 Bronchitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchitis aus der Gruppe akute Bronchitis, akute laryngotracheale Bronchitis, durch Erdnüsse ausgelöste Bronchitis, Bronchialkatarrh, kruppöse Bronchitis, Bronchitis ohne Auswurf, infektiöse Asthmabronchitis, Bronchitis mit Auswurf, Staphylokokken- oder Streptokokkenbronchitis; sowie Vesikulärbronchitis;

10 Bronchiektasie jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchiektasie aus der Gruppe zylindrische Bronchiektasie, sackförmige Bronchiektasie, spindelförmige Bronchiektasie, Bronchiolendilatation, zystische Bronchiektasie, Bronchiektasie ohne Auswurf, sowie follikuläre Bronchiektasie;

15 jahreszeitlich bedingte allergische Rhinitis, perenniale allergische Rhinitis, oder Sinusitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Sinusitis aus der Gruppe eitriger oder nichteitriger Sinusitis, akute oder chronische Sinusitis, Ethmoiditis, Stirnhöhlenentzündung, Kieferhöhlenentzündung oder Sphenoiditis;

20 rheumatoide Arthritis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder rheumatoide Arthritis aus der Gruppe akute Arthritis, akute Gichtarthritis, primär-chronische Polyarthritis, Osteoarrose, Infektarthritis, Lyme-Arthritis, progrediente Arthritis, Arthritis psoriatica, sowie 25 Spondylarthritis;

Gicht sowie mit Entzündung assoziiertes Fieber bzw. mit Entzündung assoziierter Schmerz;

30 eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung aus der

Gruppe Eosinophilie, eosinophiles Lungeninfiltrat, Löffler-Syndrom, chronische eosinophile Pneumonie, tropische Lungeneosinophilie, bronchopneumonische Aspergillose, Aspergillom, eosinophiles Granulom, allergische granulomatöse Angiitis bzw. Churg-Strauss-Syndrom,

5 Polyarteriitis nodosa (PAN), sowie systemische Vasculitis necroticans;

atopische Dermatitis, allergische Dermatitis, oder allergisches oder atopisches Ekzem;

10 Nesselsucht jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Nesselsucht aus der Gruppe immunbedingte Nesselsucht, Komplementbedingte Nesselsucht, durch Nesselsucht auslösendes Material induzierte Nesselsucht, durch physikalische Reize ausgelöste Nesselsucht, durch Stress ausgelöste Nesselsucht, idiopathische Nesselsucht, akute

15 Nesselsucht, chronische Nesselsucht, angioneurotisches Ödem, Urticaria cholinergica, Kälteurtikaria in ihrer autosomal-dominanten Form oder in ihrer erworbenen Form, Kontakturtikaria, Urticaria gigantean sowie Papelurtikaria;

20 Konjunktivitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Konjunktivitis aus der Gruppe Conjunctivitis actinica, akute katarrhalische Konjunktivitis, akute contagiose Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, atopische Konjunktivitis, chronische katarrhalische Konjunktivitis, eitrige Konjunktivitis sowie Frühjahrskonjunktivitis;

25 Uveitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese oder Uveitis aus der Gruppe Entzündung der ganzen Uvea oder eines Teils davon, Uveitis anterior, Iritis, Cyclitis, Iridocyclitis, granulomatöse Uveitis, nichtgranulomatöse Uveitis, phakoantigene Uveitis, Uveitis posterior,

30 Choroiditis sowie Choriorethinitis;

Schuppenflechte;

multiple Sklerose jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder
multiple Sklerose aus der Gruppe primär progrediente multiple Sklerose
sowie multiple Sklerose mit schubweisem Verlauf und Neigung zu
5 Remissionen;

Autoimmun-/Entzündungserkrankungen jeglicher Art, Ätiologie oder
Pathogenese, oder eine Autoimmun-/Entzündungserkrankung aus der
Gruppe autoimmunhämatologische Störungen, hämolytische Anämie,
10 aplastische Anämie, aregenerative Anämie, idiopathische thrombozytopenic
Purpura, systemischer Lupus erythematosus, Polychondritis, Skleroderm,
Wegener-Granulomatose, Lichtkrankheit, chronisch-aktive Hepatitis,
Myasthenia gravis, Stevens-Johnson-Syndrom, idiopathische Sprue,
Autoimmun-Reizkolonerkrankungen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn,
15 endokrine Ophthamopathy, Basedow-Krankheit, Sarkoidose, Alveolitis,
chronische Hypersensitivitätspneumonitis, primär biliäre Zirrhose,
Insulinmangeldiabetes oder Typ 1 Diabetes mellitus, Uveitis anterior,
granulomatöse Uveitis oder Uveitis posterior, Keratoconjunctivitis sicca,
Keratoconjunctivitis epidemica, (diffuse) interstitielle Lungenfibrose,
20 Lungenzirrhose, Mukoviszidose, Arthritis psoriatica, Glomerulonephritis mit
und ohne Nephrose, akute Glomerulonephritis, idiopathische Nephrose,
Minimal-Change-Nephropathie, entzündliche/ hyperproliferative
Hauterkrankungen, Schuppenflechte, atopische Dermatitis,
Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, familiärer gutartiger
25 Pemphigus, Pemphigus erythematosus, Pemphigus foliaceus sowie
Pemphigus vulgaris;

Vorbeugung einer Fremdtransplantatabstoßung nach
Organtransplantation,

30 Reizdarm (inflammatory bowel disease, IBD) jeglicher Art, Ätiologie
oder Pathogenese, oder Reizdarm aus der Gruppe ulzerative Kolitis (UC),

kollagenöse Kolitis, Colitis polyposa, transmurale Kolitis sowie Morbus Crohn (CD);

5 septischer Schock jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder septischer Schock aus der Gruppe Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Kachexie, Malaria-kachexie, hypophysäre Kachexie, uremäische Kachexie, Herzkachexie, Cachexia suprarenalis bzw. Addison-Krankheit, karzinomatöse Kachexie sowie Kachexie auf Grund von Infektion durch Human Immunodeficiency Virus (HIV);

10 Leberschädigung;

 pulmonaler Hochdruck sowie durch Sauerstoffmangel hervorgerufener pulmonaler Hochdruck;

15 Knochenschwunderkrankungen, primäre Osteoporose und sekundäre Osteoporose;

20 krankhafte Störungen des Zentralnervensystems jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine krankhafte Störung des Zentralnervensystems aus der Gruppe Depression, Morbus Parkinson, Lern- und Gedächtnissstörungen, tardive Dyskinesie, Drogenabhängigkeit, arteriosklerotische Demenz, sowie Demenz als Begleiterscheinung von Chorea Huntington, Morbus Wilson, Paralysis agitans sowie Thalamus-25 atrophien;

 Infektionen, insbesondere Virusinfektionen, wobei diese Viren die Produktion von TNF- α in ihrem Wirt erhöhen oder wobei diese Viren gegenüber Hinaufregulierung von TNF- α in ihrem Wirt empfindlich sind, so daß ihre Replikation oder andere wichtigen Aktivitäten behindert werden, darunter Viren aus der Gruppe HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Zytomegalievirus,

CMV; Grippe, Adenoviren und Herpesviren, darunter Herpes zoster und Herpes simplex;

Hefe- und Pilzinfektionen, wobei diese Hefen und Pilze gegenüber 5 Hinaufregulierung durch TNF- α empfindlich sind oder die TNF- α - Produktion in ihrem Wirt auslösen, z.B. Pilzmeningitis, insbesondere bei gemeinsamer Verabreichung mit anderen Arzneistoffen der Wahl zur Behandlung systemischer Hefe- und Pilzinfektionen, darunter den Polymycinen, z.B. Polymycin B, Imidazolen, z.B. Clotrimazol, Econazol, 10 Miconazol und Ketoconazol, den Triazolen, z.B. Fluconazol und Itranaazol, sowie den Amphotericinen, z.B. Amphotericin B und liposomales Amphotericin B, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Ischämie-Reperfusionschädigung, Autoimmundiabetes, retinale 15 Autoimmunität, chronische lymphozytische Leukämie, HIV-Infektionen, Lupus erythematosus, Nieren- und Harnleitererkrankungen, krankhafte Urogenital- und Gastrointestinalstörungen, sowie Prostataerkrankungen.

Insbesondere eignen sich Verbindungen der Formel I zur Behandlung von 20 (1) Entzündungserkrankungen und -leiden inklusive Gelenkentzündung, rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Reizdarm, ulzerative Kolitis, chronische Glomerulonephritis, Dermatitis sowie Morbus Crohn, (2) Erkrankungen und Leiden der Atemwege, inklusive Asthma, Schocklunge, chronische Pulmonitis, Bronchitis, chronische obstruktive 25 Atemwegerkrankung sowie Silikose, (3) Infektionskrankheiten und -leiden inklusive Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, gramnegative Sepsis, toxisches Schocksyndrom, durch Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektionen hervorgerufenes Fieber bzw. Myalgie, sowie Grippe; (4) Immunerkrankungen und -leiden inklusive Autoimmundiabetes, 30 systemischer Lupus erythematosis, GvH-Reaktion, Abstoßung von Fremdtransplantaten, multiple Sklerose, Schuppenflechte und allergische Rhinitis, sowie (5) weitere Erkrankungen und Leiden inklusive Knochenresorptions-

erkrankungen, Reperfusionsschädigung, sekundäre Kachexie aufgrund Infektion oder Malignität, sekundäre Kachexie aufgrund AIDS, Infektion mit Human Immune Deficiency Virus (HIV), oder AIDS-related-Complex (ARC), Keloidbildung, Narbengewebsbildung, Typ 1 Diabetes mellitus sowie

5 Leukämie.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Kombination einer Verbindung der Formel I zusammen mit einer oder mehreren Mitgliedern der folgenden Gruppe:

10 (a) Leukotrien-Biosyntheseinhibitoren: 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren und Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) aus der Gruppe Zileuton, ABT-761, Fenleuton, Tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-substituierte) Thiophen-2-alkylsulfonamide, 2,6-di-tert.-Butylphenolhydrazone, die Klasse der Methoxytetrahydropyrane, darunter Zeneca ZD-2138, die Verbindung SB-210661 und die Klasse, zu der sie gehört, die Klasse der pyridinylsubstituierten 2-Cyannaphthalin-Verbindungen, darunter L 739,010, die Klasse der 2-Cyanchinolin-Verbindungen, darunter L-746,530, die Klassen der Indol- und Chinolinverbindungen, darunter MK-591, MK-886 und BAY x 1005; (b) Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄ aus der Gruppe der Klasse der Phenothiazin-3-on-Verbindungen, darunter L-651,392, der Klasse der Amidinoverbindungen, darunter CGS-25019c, der Klasse der Benzoxaolamine, darunter Ontazolast, der Klasse der Benzolcarboximidamide, darunter BIIL 284/260, sowie der Verbindungsklassen, zu denen Zafirlukast, Ablukast, Montelukast, Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x 7195 gehören; (c) PDE IV-Inhibitoren; (d) 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (5-LO); oder Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP); (e) Doppelinhbitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) und Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (platelet activating factor PAF); (f) Leukotrienantagonisten (LTRAs) darunter LTB₄ , LTC₄, LTD₄ und LTE₄-Antagonisten; (g) Antihistamin-H₁-Rezeptorantagonisten, darunter Cetirizin,

Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin und Chlorpheniramin; (h) gastroprotektive H₂-Rezeptorantagonisten; (i) oral oder topisch verabreichte α_1 - und α_2 -Adrenorezeptor-Agonist-Vasokonstriktor-Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung, 5 darunter Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid sowie Ethylnorepinephrinhydrochlorid; j) α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoragonisten in Kombination mit Inhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO); (k) 10 Anticholinergika, darunter Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Pirenzepin sowie Telenzepin; (l) β_1 - bis β_4 -Adrenorezeptoragonisten, darunter Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterolmesylat und Pirbuterol; (m) Methylxanthanine, 15 darunter Theophyllin und Aminophyllin; (n) Natriumcromoglycat; (o) Muscarinrezeptor (M1, M2 und M3)-Antagonisten; (p) COX-1-Inhibitoren (NSAIDs); COX-2-selektive Inhibitoren, darunter Rofecoxib, sowie Stickoxid-NSAIDs; (q) Mimetika des insulinähnlichen Wachstumsfaktors Typ I (IGF-1); (r) Ciclesonid; (s) Inhalations-Glucokortikoide mit 20 verringerten systemischen Nebenwirkungen, darunter Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetonid, Beclometasondipropionat, Budesonid, Fluticasonepropionat sowie Mometasonfuroat; (t) Tryptaseinhibitoren; (u) Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF); (v) monoklonale Antikörper gegen endogene entzündliche 25 Körper; (w) IPL 576; (x) Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF α)-Mittel, darunter Etanercept, Infliximab und D2E7; (y) DMARDs, darunter Leflunomid; (z) TCR-Peptide; (aa) Inhibitoren des interleukinumwandelnden Enzyms (interleukin converting enzyme, ICE); (bb) IMPDH-Inhibitoren; (cc) Adhäsionsmolekülinhibitoren, darunter VLA-4-Antagonisten; (dd) 30 Kathepsine; (ee) MAP-Kinaseinhibitoren; (ff) Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Inhibitoren; (gg) Kinin-B₁- und -B₂-Rezeptor-Antagonisten;

(hh) Gold in Form einer Aurothiogruppe zusammen mit verschiedenen hydrophilen Gruppen; (ii) Immunsuppressiva, z.B. Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat; (jj) Mittel gegen Gicht, z.B. Kolchizin; (kk) Xanthinoxidaseinhibitoren z.B. Allopurinol; (ll) Urikosurika z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzboromaron; (mm) Antineoplastica, insbesondere antimitotische Arzneistoffe, darunter die Vinca-Alkaloide wie Vinblastin und Vincristin; (nn) Mittel zur Förderung der Wachstumshormonsekretion; (oo) Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen (MMPs), d.h. die Stromelysine, Kollagenasen und Gelatinasen sowie Aggrecanase, insbesondere Kollagenase-1 (MMP-1), Kollagenase-2 (MMP-8), Kollagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11); (pp) "transforming growth factor" (TGF β); (qq) "platelet-derived growth factor" (PDGF); (rr) Fibroblasten-Wachstumsfaktor, z.B. "basic fibroblast growth factor" (bFGF); (ss) "granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF); (tt) Capsaicin; (uu) Tachykinin- NK₁- und -NK₃-Rezeptor-Antagonisten aus der Gruppe NKP-608C; SB233412 (Talnetant) und D-4418; sowie (vv) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe UT-77 und ZD-0892.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination einer Verbindung der Formel I zusammen mit einem oder mehreren zusätzlichen Therapeutika zur gemeinsamen Verabreichung an einen Patienten, um ein besonders erwünschtes therapeutisches Endergebnis zu erzielen. Bei dem zweiten usw. Therapeutikum kann es sich ebenfalls um eine oder mehrere 25 Verbindungen wie oben beschrieben oder eine oder mehrere PDE IV-Inhibitoren handeln, die auf diesem Fachgebiet bekannt und hier genauer beschrieben sind. Insbesondere wird das zweite usw. Therapeutikum aus einer unterschiedlichen Klasse von Therapeutika ausgewählt. Diese gewählten Kombinationen sind unten genauer beschrieben.

30 Im vorliegenden Zusammenhang sollen, falls sie sich auf die Verbindungen der Formel I und ein oder mehrere andere Therapeutika beziehen, die

Ausdrücke "gemeinsame Verabreichung", "gemeinsam verabreicht" und "in Kombination mit" folgendes bedeuten und betreffen und umfassen folgendes:

- 5 (a) gleichzeitige Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten, wenn diese Komponenten gemeinsam als eine einzige Dosierungsform formuliert sind, die diese Komponenten im wesentlichen gleichzeitig an den Patienten freigibt,
- 10 (b) im wesentlichen gleichzeitige Verabreichung einer solchen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten, wenn diese Komponenten separat als separate Dosierungsformen formuliert sind, die im wesentlichen gleichzeitig von dem Patienten eingenommen werden, und die Komponenten im wesentlichen gleichzeitig an diesen Patienten freigegeben werden,
- 15 (c) Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindungen(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten nacheinander, wenn diese Komponenten separat voneinander als separate Dosierungsformen formuliert sind, die von dem Patienten zu aufeinanderfolgenden Zeitpunkten mit einem deutlichen Zeitabstand zwischen jeder Einnahme eingenommen werden, und die Komponenten zu im wesentlichen unterschiedlichen Zeitpunkten an den Patienten freigegeben werden; sowie
- 20 (d) Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten nacheinander, wenn diese Komponenten gemeinsam als eine einzige Dosierungsform formuliert sind, die diese Komponenten auf kontrollierte Weise freigibt, und die Komponenten so von dem Patienten gleichzeitig, nacheinander bzw.

überlappend zum gleichen Zeitpunkt bzw. zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingenommen werden.

5 Kombinationen mit Leukotriens-Biosyntheseinhibitoren: 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren sowie Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP)

Zur Bildung von erfindungsgemäßigen Ausführungsformen wird (werden) eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I in Kombination mit 10 Leukotriens-Biosyntheseinhibitoren, d.h. 5-Lipoxygenaseinhibitoren bzw. Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins verwendet. Die 5-Lipoxygenase (5-LO) stellt eine von zwei Enzymgruppen dar, die Arachidonsäure metabolisieren, wobei es sich bei der anderen Gruppe um die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 handelt.

15 Bei dem 5-Lipoxygenase-aktivierenden Protein handelt es sich um ein 18 kDa großes membrangebundenes Arachidonat-bindendes Protein, das die Umwandlung der Arachidonsäure in der Zelle durch 5-Lipoxygenase stimuliert. Die Arachidonsäure wird in 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE) umgewandelt, und dieser Weg führt schließlich zur Bildung von 20 entzündlichen Leukotrienen; die Blockierung des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins oder des Enzyms 5-Lipoxygenase selbst stellt daher ein wünschenswertes Ziel dar, um diesen Weg günstig zu beeinflussen. Einer dieser 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist Zileuton.

Zu den Klassen der Leuktotriensynthaseinhibitoren, die sich zur Bildung 25 von therapeutischen Kombinationen mit den Verbindungen der Formel I eignen, zählen folgende:

(a) Redox-Mittel, darunter N-Hydroxyharnstoffe, N-Alkylhydroxamidsäuren, Selenit, Hydroxybenzofurane, Hydroxylamine und Katechin, siehe Ford-Hutchinson et al., "5-Lipoxygenase," Ann. Rev. Biochem. **63**, 383-417,

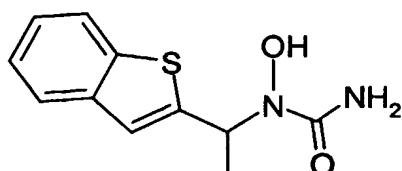
30 1994; Weitzel und Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," J. Biol. Chem. **268**, 6288-92, 1993; Björnstedt et al. "Selenite incubated with NADPH and

mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," *Biochemistry* **35**, 8511-6, 1996, und Stewart et al., "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," *J. Med. Chem.* **40**, 1955-68, 1997;

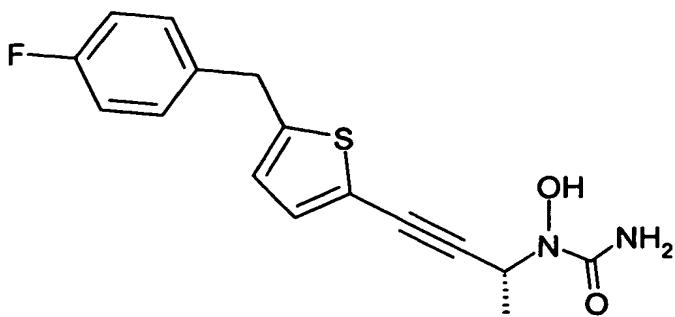
5 (b) Alkylierungsmittel und Verbindungen, die mit SH-Gruppen reagieren, hemmen nachweislich die Leukotriensynthese in vitro, siehe Larsson et al., "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and 10 cellular leukotriene synthesis," *Biochem. Pharmacol.* **55**, 863-71, 1998 und

15 (c) kompetitive Inhibitoren der 5-Lipoxygenase auf der Grundlage von Thiopyranoindol- und Methoxyalkylthiazolstrukturen, die als Nichtredox-Inhibitoren der 5-Lipoxygenase wirken; siehe Ford-Hutchinson et al., *ibid.*; und Hamel et al., "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors - synthesis, biological profile und pharmacokinetics of L-739,010," *J. Med. Chem.* **40**, 2866-75, 1997.

20 Die Beobachtung, daß Arachidonsäurehydroxamat die 5-Lipoxygenase hemmt, führte zu der Entdeckung von klinisch brauchbaren selektiven 5-Lipoxygenaseinhibitoren, wie den N-Hydroxyharnstoffderivaten Zileuton und ABT-761, die unten dargestellt sind:

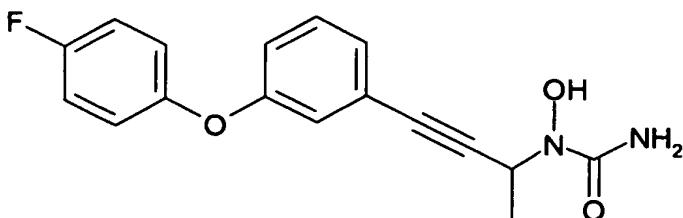


Zileuton ;



ABT-761

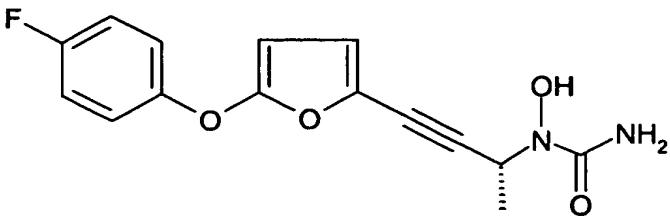
Eine weitere N-Hydroxyharnstoffverbindung ist Fenleuton (Abbott-76745):



Fenleuton.

5

Eine weitere N-Hydroxyharnstoffverbindung ist Abbott-79175



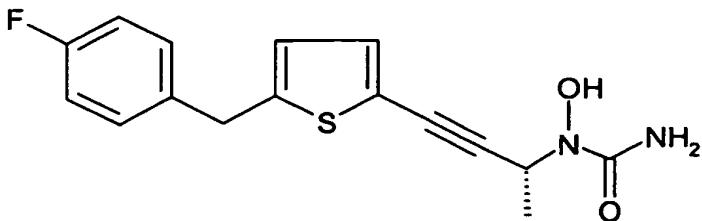
Abbott-79175.

10

Abbott-79175 weist eine längere Wirkungsdauer als Zileuton auf;
Brooks et al., J. Pharm. Exp. Therapeut 272 – 724, 1995.

Noch eine weitere N-Hydroxyharnstoffverbindung ist Abbott-85761

15



Abbott-85761

Abbott-85761 wird an die Lunge durch Aerosol-Verabreichung einer homogenen, physikalisch stabilen und beinahe monodispersen Formulierung abgegeben; Gupta et al., "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott- 85761, in beagle dogs," International Journal of Pharmaceutics 147, 207-218, 1997.

5

10

Zur Bildung von erfindungsgemäßen Ausführungsformen werden Fenleuton, Abbott-79175, Abbott-85761 oder beliebige ihrer oben beschriebenen Derivate oder Tepoxalinderivate mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

15

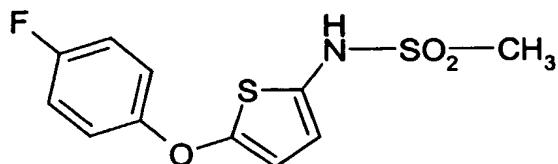
20

25

Seit der Aufklärung des 5-LO-Biosynthesewegs wird ständig diskutiert, ob es vorteilhafter ist, das Enzym 5-Lipoxygenase zu hemmen oder Antagonisten für die Peptido- oder Nichtpeptidoleukotrienrezeptoren zu verwenden. Man ist der Meinung, daß Inhibitoren der 5-Lipoxygenase den LT-Rezeptorantagonisten überlegen sind, da 5-Lipoxygenaseinhibitoren die Wirkung des gesamten Spektrums der 5-LO-Produkte blockieren, während sich die Wirkung der LT-Antagonisten in einem engeren Spektrum bewegt. Erfindungsgemäße Ausführungsformen beinhalten trotzdem Kombinationen der Verbindungen der Formel I nicht nur mit 5-LO-Inhibitoren, sondern auch mit LT-Antagonisten, wie dies unten beschrieben ist. Inhibitoren der 5-Lipoxygenase mit chemischen Strukturen, die sich von den oben beschriebenen Klassen der N-Hydroxyharnstoffe und Hydroxamsäuren unterscheiden, werden ebenfalls mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen. Ein Beispiel einer derartigen unterschiedlichen Klasse sind die N-(5-substituierten)-Thiophen-2- alkylsulfonamide der Formel



worin X O oder S bedeutet; R' Methyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Octyl oder Phenyl bedeutet und R n-Pentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Tetrahydro-1-naphthyl, 1- oder 2-Naphthyl oder einfach oder zweifach durch Cl, F, Br, CH₃, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃, CF₃, oder Isopropyl substituiertes Phenyl bedeutet. Eine bevorzugten Verbindung ist

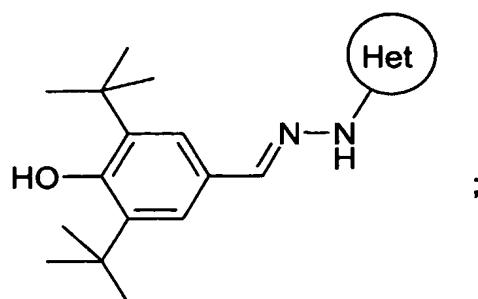


10

Eine genauere Beschreibung dieser Verbindungen findet sich bei Beers et al., "N-(5-substituted) thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5(4), 779-786, 1997.

15

Eine weitere unterschiedliche Klasse der 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist die bei Cuadro et al., "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert.-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 6, 173-180, 1998 beschriebene Klasse der 2,6-di-tert.-butylphenolhydrazone. Verbindungen dieser Art entsprechen der Formel

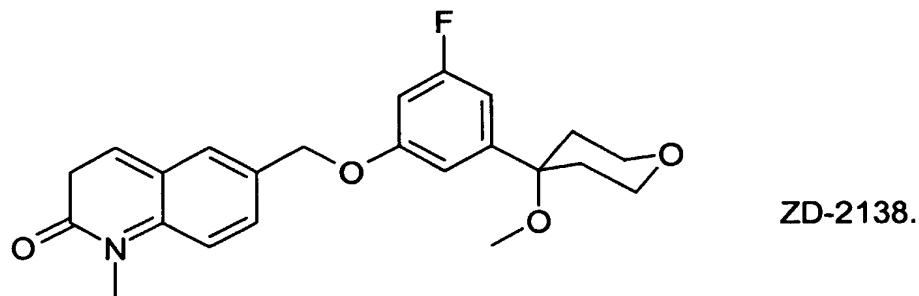


20

worin "Het" Benzoxazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl, Pyrimidin-2-yl, 4-Phenylpyrimidin-2-yl, 4,6-Diphenylpyrimidin-2-yl, 4-Methylpyrimidin-2-yl, 4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl, 4-Butylpyrimidin-2-yl, 4,6-Dibutylpyrimidin-2-yl und 4-Methyl-6-phenylpyrimidin-2-yl bedeutet.

5 Die N-(5-substituierten) Thiophen-2-alkylsulfonamide oder die 2,6-Di-tert.-butylphenolhydrazone oder beliebige ihrer oben beschriebenen Derivate werden mit den oben erwähnten Verbindungen der Formel I kombiniert und 10 bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

Eine weitere unterschiedliche Klasse von 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist die der Methoxytetrahydropyrane, zu der Zeneca ZD-2138 zählt.



15

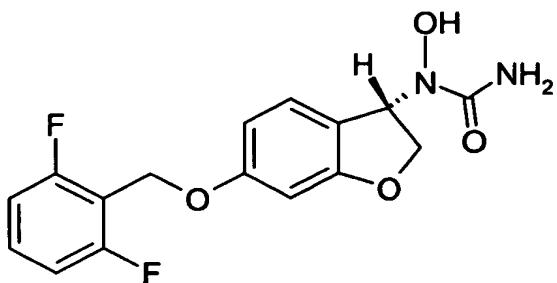
ZD-2138 ist bei oraler Verabreichung in verschiedenen Spezies hoch selektiv und hoch wirksam und wurde bei oraler Verabreichung bei der Behandlung von Asthma und rheumatoider Arthritis ausgewertet.

20

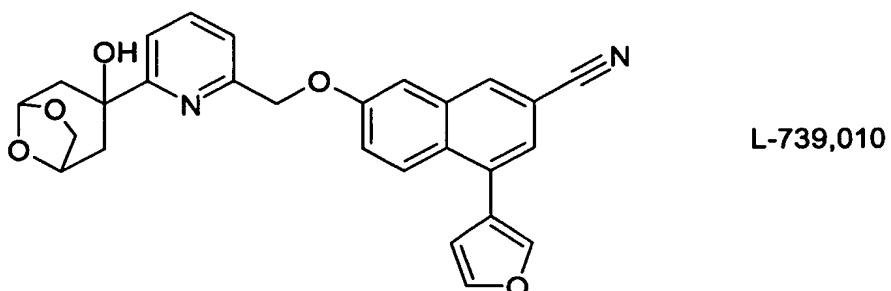
Genaueres über ZD-2138 und seine Derivate findet sich bei Crawley et al., J. Med. Chem., **35**, 2600, 1992 und Crawley et al., J. Med. Chem. **36**, 295, 1993.

25

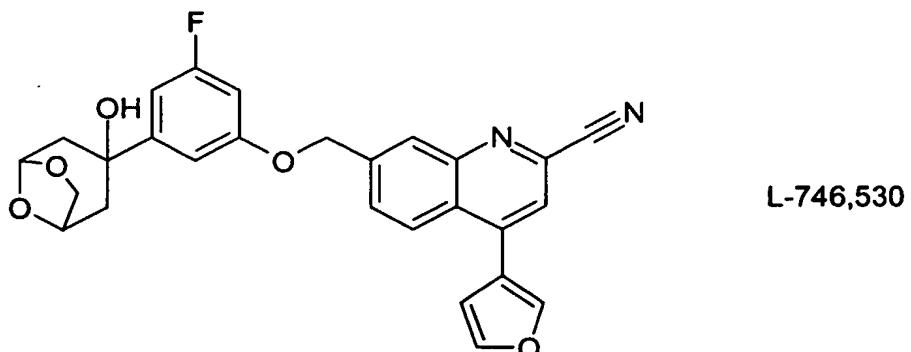
Eine weitere unterschiedliche Klasse von 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist diejenige mit der SmithKline Beecham-Verbindung SB-210661



Zwei weitere unterschiedliche verwandte Klassen von 5-Lipoxygenase-
inhibitoren umfassen verschiedene pyridinyl-substituierte 2-Cyannaph-
thalinverbindungen sowie verschiedene 2-Cyanchinolinverbindungen, die
5 von Merck Frosst entdeckt wurden. Diese beiden Klassen von 5-
Lipoxygenaseinhibitoren werden durch L-739,010 bzw. L-746,530
veranschaulicht:



10



15

Genaueres über L-739,010 und L-746,530 findet sich bei Dubé et al.,
"Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological

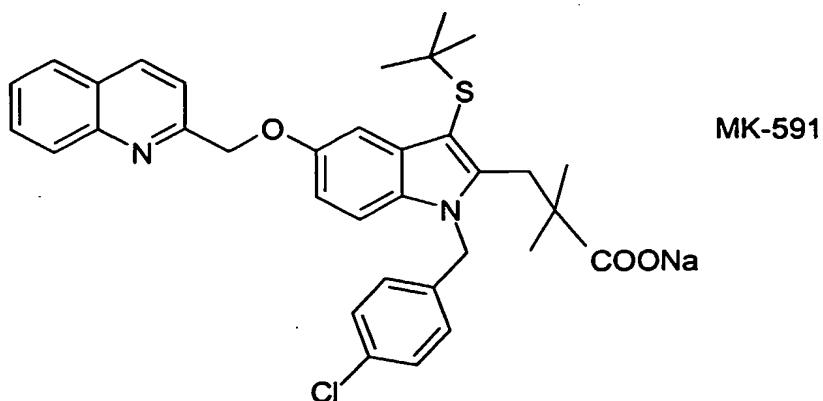
profile of L-746,530," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **8**, 1255-1260, 1998 sowie in WO 95/03309 (Friesen et al.).

Die Klasse der Methoxytetrahydropyrane, darunter Zeneca ZD-2138, oder
5 die Leitverbindung SB-210661 und die Klasse, zu der sie gehört, oder die Reihe der pyridinyl-substituierten 2-Cyannaphthalinverbindungen, darunter L-739,010, oder die Reihe der 2-Cyanchinolinverbindungen, darunter L-746,530, oder beliebige der oben beschriebenen Derivate von beliebigen
10 der oben genannten Klassen werden mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

Die andere endogene Substanz, die außer dem Enzym 5-Lipoxygenase eine wesentliche Rolle bei der Leukotrien-Biosynthese spielt, ist das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP). Im Gegensatz zur direkten
15 Rolle des Enzyms 5-Lipoxygenase kommt diesem Protein eine indirekte Rolle zu. Trotzdem verwendet man Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins zur Hemmung der Leukotriensynthese in der Zelle und als solche werden auch sie in Kombination mit den Verbindungen der Formel I verwendet und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

20 Verbindungen, die an das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein binden und so die Verwertung des endogenen Arachidonsäure-Pools, der vorliegt, blockieren, wurden aus Indol- und Chinolinstrukturen dargestellt; siehe Ford-Hutchinson et al., ibid., Rouzer et al. "WK-886, a potent and specific
25 leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," *J. Biol. Chem.* **265**, 1436- 42, 1990 und Gorenne et al., "({(R)-2-quinolin-2-yl-methoxy)phenyl}-2-cyclopentyl acetic acid} (BAY x1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 868-72, 1994.

30 MK-591, mit der Bezeichnung Quiflipon-Natrium, gehorcht der Formel

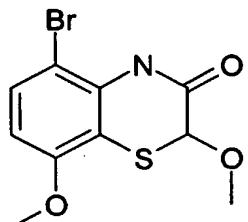


Die oben genannten Verbindungsklassen der Indole und Chinoline,
darunter die Einzelverbindungen MK-591, MK-886 und BAY x 1005 oder
5 beliebige der oben beschriebenen Derivate von beliebigen der oben
genannten Klassen werden mit den Verbindungen der Formel I kombiniert
und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

Kombinationen mit Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄

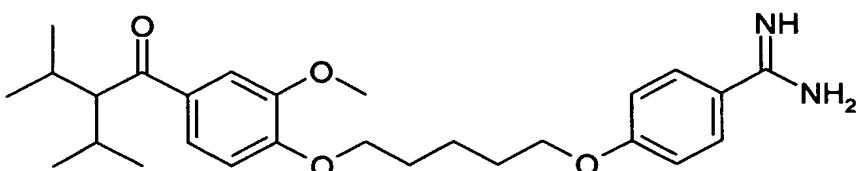
Eine Verbindung der Formel I bzw. mehrere Verbindungen der Formel I wird bzw. werden in Kombination mit Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄ verwendet. Die wichtigsten dieser Leukotriene in bezug auf die Vermittlung einer Entzündungsreaktion sind LTB₄ und LTD₄. Klassen von Antagonisten für die Rezeptoren dieser Leukotriene sind in den folgenden Absätzen beschrieben.

10 4-Brom-2,7-dimethoxy-3H-phenothiazin-3-one, darunter L-651,392, sind wirksame LTB₄-Antagonisten, die in US 4,939,145 (Guindon et al.) und US 4,845,083 (Lau et al.) beschrieben sind



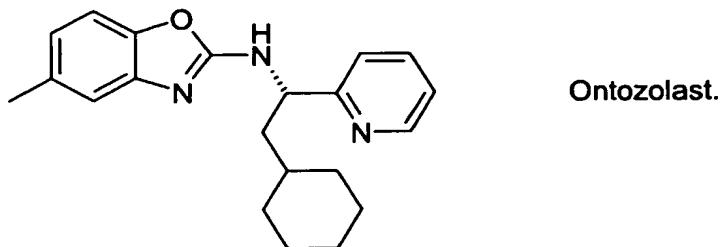
15 L-651,392.

Eine Klasse von Amidinoverbindungen, zu der CGS-25019c zählt, ist in US 5,451,700 (Morrissey und Suh); US 5,488,160 (Morrissey) und US 5,639,768 (Morrissey und Suh) beschrieben. Ein typischer Vertreter dieser 20 LTB₄-Antagonisten ist das im folgenden dargestellte CGS-25019c:



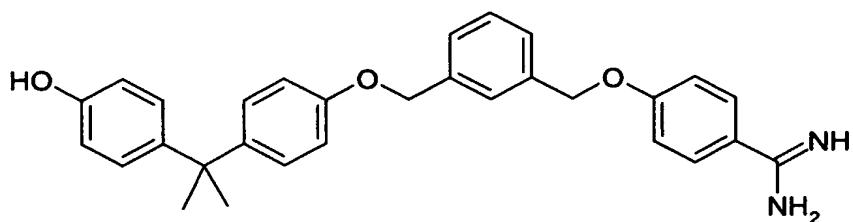
CGS-25019c

Ontazolast, ein Mitglied einer Klasse von Benzoxazolaminen, die LTB₄-Antagonisten sind, ist in der EP 535 521 (Anderskewitz et al.) beschrieben:



5

Die gleiche Arbeitsgruppe entdeckte auch eine Klasse von Benzolcarboximidamiden, die LTB₄-Antagonisten darstellen, die in der WO 97/21670 (Anderskewitz et al.) und WO 98/11119 (Anderskewitz et al.) beschrieben sind und von denen BIIL 284/260 ein typischer Vertreter ist:

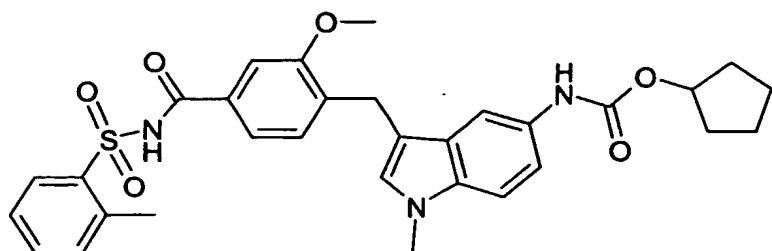


BIIL 284/260

Zafirlukast ist ein LTC₄-, LTD₄- und LTE₄-Rezeptorantagonist, der unter der Bezeichnung Accolate[®] im Handel erhältlich ist. Er gehört zu einer Klasse von heterocyclischen Amidderivaten, die in der US 4,859,692 (Bernstein et al.), US 5,319,097 (Holohan und Edwards), US 5,294,636 (Edwards und Sherwood), US 5,482,963; US 5,583,152 (Bernstein et al.) und US 5,612,367 (Timko et al.) beschrieben ist:

15

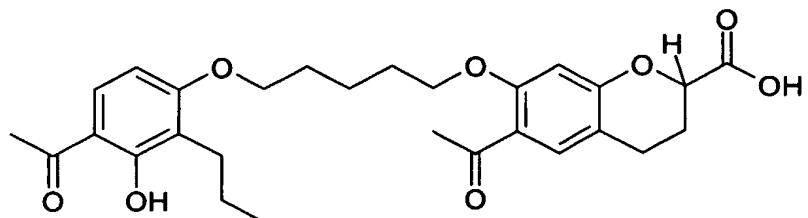
20



Zafirlukast

Ablukast ist ein LTD₄-Rezeptorantagonist, der die Bezeichnung Ro 23-3544/001 trägt:

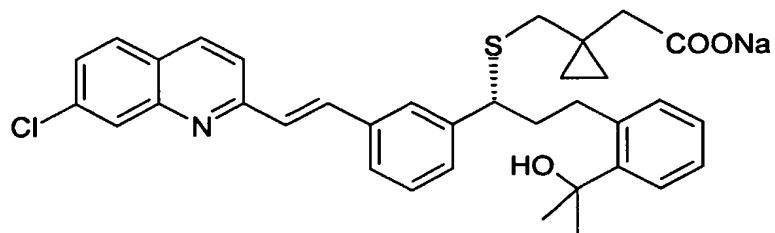
5



Ablukast

Montelukast ist ein LTD₄-Rezeptorantagonist, der unter der Bezeichnung Singulair® im Handel erhältlich und in der US 5,565,473 beschrieben ist:

10



Montekulast

Zu weiteren LTD₄-Rezeptorantagonisten zählen Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x 7195.

15

Die oben genannte Verbindungsklasse der Phenothiazin-3-one, darunter L-651,392, die Klasse der Amidinoverbindungen, zu denen CGS-25019c zählt, die Klasse der Benzoxazolamine mit Ontazolast; die Klasse der Benzolcarboximidamide, von denen BIIL 284/260 ein typischer Vertreter ist; die heterocyclischen Amidderivate mit Zafirlukast, Ablukast und Montelukast und die Verbindungsklassen, zu denen sie zählen, oder beliebige der oben beschriebenen Derivate von beliebigen der oben genannten Klassen werden mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

10

Kombinationen mit anderen Therapeutika

Eine oder mehrere Verbindungen der Formel I werden zusammen mit anderen Therapeutika sowie Nichttherapeutika verwendet und es werden so Kombinationen gebildet, die weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen darstellen und die sich zur Behandlung einer ganzen Reihe von unterschiedlichen, hierin beschriebenen Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden eignen. Diese Ausführungsformen umfassen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen:

- (a) PDE IV-Inhibitoren;
- (b) 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren oder Antagonisten des 5-lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP);
- 25 (c) Doppelinhbitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) und Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF);
- (d) Leukotrienantagonisten (LTRAs), darunter LTB₄-, LTC₄-; LTD₄- und LTE₄-Antagonisten;
- (e) Antihistamin-H₁-Rezeptorantagonisten, darunter Cetirizin, loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin, und Chlorpheniramin;
- 30 (f) gastroprotektive H₂-Rezeptorantagonisten;

(g) oral oder topisch verabreichte α_1 - und α_2 -Adrenorezeptor-Agonist-Vasokonstriktor-Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung, darunter Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid,
5 Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid sowie Ethylnorepinephrinhydrochlorid;

(h) α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoragonisten in Kombination mit Inhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO);

(i) Anticholinergika, darunter Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid,
10 Oxitropiumbromid, Pirenzepin sowie Telenzepin;

(j) β_1 - bis β_4 -Adrenorezeptoragonisten, darunter Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterolmesylat und Pirbuterol;
15 (k) Theophyllin und Aminophyllin;

(l) Natriumcromoglycat;

(m) Muscarinrezeptor (M1, M2 und M3)-Aantagonisten;

(n) COX-1-Inhibitoren (NSAIDs); COX-2-selektive Inhibitoren, darunter Rofecoxib, sowie Stickoxid-NSAIDs;
20 (o) Mimetika des insulinähnlichen Wachstumsfaktors Typ I (IGF-1);

(p) Ciclesonid;

(q) Inhalations-Glucokortikoide mit verringerten systemischen Nebenwirkungen, darunter Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetomid, Beclomethasondipropionat, Budesonid,
25 Fluticasonpropionat sowie Mometasonfuroat;

(r) Tryptaseinhibitoren;

(s) Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF);

(t) monoklonale Antikörper gegen endogene entzündliche Körper;
30 (u) IPL 576;

(v) Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF α)-Mittel, darunter Etanercept, Infliximab und D2E7;

- (w) DMARDs, darunter Leflunomid;
- (x) TCR-Peptide;
- (y) Inhibitoren des interleukinumwandelnden Enzyms (interleukin converting enzyme, ICE);
- 5 (z) IMPDH-Inhibitoren;
- (aa) Adhäsionsmolekülinhibitoren, darunter VLA-4-Antagonisten;
- (bb) Kathepsine;
- (cc) MAP-Kinaseinhibitoren;
- (dd) Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Inhibitoren;
- 10 (ee) Kinin-B₁ - und B₂-Rezeptor-Antagonisten;
- (ff) Gold in Form einer Aurothiogruppe zusammen mit verschiedenen hydrophilen Gruppen;
- (gg) Immunosuppressiva, z.B. Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat;
- 15 (hh) Mittel gegen Gicht, z.B. Kolchizin;
- (ii) Xanthinoxidaseinhibitoren z.B. Allopurinol;
- (jj) Urikosurika z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzbromaron;
- (kk) Antineoplastica, insbesondere antimitotische Arzneistoffe, darunter die Vinca-Alkaloide wie Vinblastin und Vincristin;
- 20 (ll) Mittel zur Förderung der Wachstumshormonsekretion;
- (mm) Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen (MMPs), d.h. die Stromelysine, Kollagenasen und Gelatinasen sowie Aggrecanase, insbesondere Kollagenase-1 (MMP-1), Kollagenase-2 (MMP-8), Kollagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11);
- 25 (nn) "transforming growth factor" (TGF β);
- (oo) "platelet-derived growth factor" (PDGF);
- (pp) Fibroblasten-Wachstumsfaktor, z.B. "basic fibroblast growth factor" (bFGF);
- 30 (qq) "granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF);
- (rr) Capsaicin;

- (ss) Tachykinin-NK₁- und -NK₃-Rezeptor-Antagonisten aus der Gruppe NKP-608C; SB233412 (Talnetant) und D-4418;
- (tt) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe UT-77 und ZD-0892, sowie
- (uu) Adenosin-A2a-Rezeptoragonisten.

5

Pharmazeutische Zusammensetzungen und Formulierungen

Die folgende Beschreibung betrifft die Art und Weise, auf die die Verbindungen der Formel I, gewünschtenfalls zusammen mit anderen 10 Therapeutika oder Nichttherapeutika, mit überwiegend üblichen pharmazeutisch unbedenklichen Trägern kombiniert werden, wodurch man zu Dosierungsformen gelangt, die sich für die unterschiedlichen Verabreichungswege, die für einen gegebenen Patienten verwendet werden, und die Erkrankung, krankhafte Störung oder das Leiden, für die 15 bzw. das ein gegebener Patient behandelt wird, eignen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen eine oder mehrere beliebige der oben beschriebenen 20 erfindungsgemäßen Inhibitorverbindungen oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze wie ebenfalls oben beschrieben zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger gemäß den Eigenschaften und dem erwarteten Verhalten solcher Träger, die dem Fachmann gut bekannt sind.

25 Die Menge an Wirkstoff, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um so eine einzelne Dosierungsform zu bilden, hängt von dem behandelten Patienten und dem jeweiligen Verabreichungsweg ab. Es ist jedoch klar, daß ein bestimmtes Dosierungs- und Behandlungsschema für einen bestimmten Patienten von verschiedensten Faktoren, darunter der 30 Wirksamkeit der jeweils verwendeten Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, der

Ernährung, dem Verabreichungszeitpunkt, der Ausscheidungsgeschwindigkeit, der Arzneistoffkombination und dem Ermessen des behandelnden Arztes sowie der Schwere der jeweils behandelten Krankheit abhängt. Die Wirkstoffmenge kann auch von dem

5 Therapeutikum oder Prophylaktikum, das gegebenenfalls mit dem Wirkstoff gemeinsam verabreicht wird, abhängen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in der Form von Säuren, Estern oder anderen chemischen Verbindungsklassen, zu denen die

10 beschriebenen Verbindungen zählen, verwenden. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Verwendung dieser Verbindungen in der Form von pharmazeutisch unbedenklichen Salzen, die sich von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen ableiten. Ein Wirkstoff mit einer bevorzugten Verbindung wird häufig in der Form eines ihrer Salze verwendet, insbesondere wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder einer zuvor verwendeten anderen

15 Salzform des Wirkstoffs verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine erwünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische

20 Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs, die günstig

25 beeinflußt werden können, zählen z.B. die Art, wie dieser Wirkstoff durch Zellmembranen hindurch transportiert wird, was wiederum die Absorption, Verteilung, biologische Umwandlung und Exkretion dieses Wirkstoffs direkt und positiv beeinflussen kann. Obwohl der Verabreichungsweg der pharmazeutischen Zusammensetzung wichtig ist und verschiedene

30 anatomische, physiologische und pathologische Aspekte die biologische Verfügbarkeit entscheidend beeinflussen können, hängt die Löslichkeit des Wirkstoffs üblicherweise von der Art seiner jeweiligen Salzform, die

verwendet wird, ab. Weiterhin ist dem Fachmann deutlich, daß eine wässrige Lösung des Wirkstoffs für die rascheste Absorption des Wirkstoffs in den Körper eines behandelten Patienten sorgt, während Lipidlösungen und -suspensionen sowie feste Dosierungsformen zu einer weniger raschen Absorption des Wirkstoffs führen. Die orale Aufnahme eines Wirkstoffs der Formel I stellt aus Sicherheits-, Bequemlichkeits- und Sparsamkeitsgründen den am stärksten bevorzugten Verabreichungsweg dar, die Absorption einer derartigen oralen Dosierungsform kann jedoch durch physikalische Eigenschaften wie Polarität, durch Reizung der Magen-Darm-Schleimhaut hervorgerufenes Erbrechen, Abbau durch Verdauungsenzyme und niedrigen pH, ungleichmäßige Absorption oder Propulsion in Gegenwart von Nahrungsmitteln oder anderen Arzneistoffen sowie Stoffwechsel durch Enzyme der Schleimhaut, der Darmflora oder der Leber gestört werden. Die Formulierung des Wirkstoffs als unterschiedliche pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen kann zur Überwindung oder Verringerung eines oder mehrerer der oben genannten Probleme im Zusammenhang mit der Absorption oraler Dosierungsformen wirksam sein.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Azetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Enthält eine Verbindung der Formel I mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen eine oder mehrere der oben beschriebenen Inhibitorverbindungen oder eines ihrer ebenfalls wie oben beschriebenen pharmazeutisch unbedenklichen Salze zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger entsprechend den Eigenschaften und dem erwarteten Verhalten solcher dem Fachmann gut bekannten Träger.

Der Begriff "Träger" umfaßt im vorliegenden Zusammenhang unbedenkliche Streckmittel, Exzipientien, Hilfsstoffe, Konstituentien, Lösungsvermittler, viskositätsmodifizierende Mittel, Konservierungsmittel und andere Mittel, die dem Fachmann gut bekannt sind, um der endgültigen pharmazeutischen Zusammensetzung günstige Eigenschaften zu verleihen. Zur Veranschaulichung dieser Träger folgt nun eine kurze Übersicht pharmazeutisch unbedenklicher Träger, die sich bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwenden lassen, und im Anschluß daran eine genauere Beschreibung der unterschiedlichen Arten von Bestandteilen. Zu typischen Trägern zählen die folgenden, was jedoch keinesfalls eine Einschränkung darstellen soll: Ionenaustauscherzusammensetzungen, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lezitin, Serumproteine, z.B. Humanserumalbumin, Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbit, Partialglyceridmischungen gesättigter Pflanzenfettsäuren, hydrierte Palmöle, Wasser, Salze oder Elektrolyte, z.B. Prolaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid und Zinksalze, kolloidale Silica, Magnesiumtrisilicat, Polyvinylpyrrolidon, Substanzen auf Zellulosegrundlage, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyethylenglycol, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere sowie Wolffett.

Insbesondere umfaßt die bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Träger unterschiedliche Klassen und Arten von Zusatzstoffen, die unabhängig aus den im wesentlichen in den folgenden Absätzen genannten Gruppen ausgewählt werden.

Ansäuernde und alkalisierende Mittel werden zugesetzt, um zu einem gewünschten oder vorbestimmten pH zu gelangen; sie umfassen Säuerungsmittel, z.B. Essigsäure, Eisessig, Äpfelsäure und Propionsäure.

5 Stärkere Säuren wie Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure können verwendet werden, sind jedoch weniger bevorzugt. Zu den alkalisierenden Mitteln zählen zum Beispiel Edetol, Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumborat, Natriumcarbonat und Natriumhydroxid. Alkalisierende Mittel, die aktive Aminogruppen enthalten, wie Diethanolamin und Trolamin,

10 können ebenfalls verwendet werden.

Soll die pharmazeutische Zusammensetzung als Aerosol unter beträchtlichem Druck abgegeben werden, so sind Aerosoltreibmittel erforderlich. Zu diesen Treibmitteln zählen zum Beispiel unbedenkliche Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Dichlordifluormethan, Dichlortetrafluorethan und Trichlormonofluormethan, Stickstoff, ein flüchtiger Kohlenwasserstoff wie Butan, Propan oder Isobutan, oder deren Mischungen.

20 Antimikrobielle Mittel, darunter Mittel gegen Bakterien, Pilze und Protozoen, werden zugegeben, wenn die pharmazeutische Zusammensetzung topisch auf Hautflächen aufgetragen wird, die wahrscheinlich einer schädigenden Umgebung ausgesetzt waren, oder Abschürfungen oder Schnitte erlitten haben, die die Haut für eine Infektion durch Bakterien, Pilzen oder Protozoen anfällig macht. Zu den antimikrobiellen Mitteln zählen Verbindungen wie Benzylalkohol, Chlorbutanol, Phenylethylalkohol, Phenylquecksilberacetat, Kaliumsorbat und Sorbinsäure. Zu den antifungalen Mitteln zählen Verbindungen wie Benzoesäure, Butylparaben, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben und Natriumbenzoat.

25 30 Antimikrobielle Konservierungsstoffe werden den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zugegeben, um diese gegen das

Wachstum von möglicherweise schädlichen Mikroorganismen zu schützen, die üblicherweise in die wäßrige Phase einwandern, in manchen Fällen jedoch auch in der Ölphase einer Zusammensetzung wachsen können. Es sind daher Konservierungsstoffe erwünscht, die sowohl in wäßrigen

5 Medien als auch in Lipiden löslich sind. Zu geeigneten antimikrobiellen Konservierungsstoffen zählen z.B. p-Hydroxybenzoësäurealkylester, Propionatsalze, Phenoxyethanol, Methylparaben-Natrium, Propylparaben-Natrium, Natriumdehydroacetat, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Benzylalkohol, Hydantoinderivate, quartäre

10 Ammoniumverbindungen und kationische Polymere, Imidazolidinylharnstoff, Diazolidinylharnstoff und Trinatriummethylen-diamintetraacetat (EDTA).

Konservierungsstoffe werden vorzugsweise in Mengen von ungefähr 0,01 Gew.-% bis ungefähr 2,0 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung

15 eingesetzt.

Antioxidantien werden zugesetzt, um alle Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzung gegen Schädigung oder Abbau durch Oxidationsmittel, die in der Zusammensetzung selbst oder in der

20 Umgebung, in der sie verwendet werden, vorliegen, zu schützen, z.B. Anoxomer, Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, hypophosphorige Säure, Kaliummetabisulfit, Gallensäurepropyl-, -octyl- und -dodecylester, Natriummetabisulfit, Schwefeldioxid und Tocopherole.

25 Puffersubstanzen werden verwendet, um einen erwünschten pH-Wert einer Zusammensetzung nach der Einstellung gegenüber den Auswirkungen externer Einflüsse und Gleichgewichtsverschiebungen von Bestandteilen der Zusammensetzungen aufrechtzuerhalten. Die Puffersubstanz kann unter den dem Fachmann auf dem Gebiet der Galenik bekannten

30 ausgewählt werden, z.B. Calciumacetat, Kaliummetaphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat und Weinsäure.

Cheliermittel dienen zur Erhaltung der Ionenstärke der pharmazeutischen Zusammensetzung; sie binden an schädigende Verbindungen und Metalle und entfernen diese dadurch wirksam. Dazu zählen z.B. Dikaliumedetat, Dinatriumedetat und EDTA.

5

Dermatologische Wirkstoffe werden den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen dort zugegeben, wo diese topisch anzuwenden sind; dazu zählen z.B. Wundheilungsmittel wie Peptid-derivate, Hefe, Panthenol, Hexylresorcin, Phenol, Tetracyclinhydrochlorid,

10 Lamin und Kinetin; Retinoide zur Behandlung von Hautkrebs, z.B. Retinol, Tretinoin, Isotretinoin, Etretinat, Acitretin und Arotinoid, milde antibakterielle Mittel zur Behandlung von Hautinfektionen, z.B. Resorcin, Salicylsäure, Benzoylperoxid, Erythromycin-Benzoylperoxid, Erythromycin und

15 Clindamycin; antifungale Mittel zur Behandlung von Tinea corporis, Tinea pedis, Candida-Infektionen und Tinea versicolor, z.B. Griseofulvin, Azole wie Miconazol, Econazol, Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol, sowie Allylamine wie Naftifin und Terfinafin; antivirale Mittel zur Behandlung von Herpes simplex der Haut, Gürtelrose und Windpocken, z.B. Acyclovir,

20 Famciclovir und Valacyclovir, Antihistamine zur Behandlung von Juckreiz, atopischer Dermatitis und Kontaktdermatitis, z.B. Diphenhydramin, Terfenadin, Asternizol, Loratadin, Cetirizin, Acrivastin und Temelastin, Lokalanästhetika zur Linderung von Schmerzen, Reizung und Jucken, z.B. Benzocain, Lidocain, Dibucain und Pramoxinhydrochlorid, Lokalanalgetika zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen, z.B.

25 Salicylsäuremethylester, Kampfer, Menthol und Resorcin, topische Antiseptika zur Verhinderung von Infektionen, z.B. Benzalkoniumchlorid und Povidon-Iod, sowie Vitamine und ihre Derivate, wie Tocopherol, Tocopherolacetat, Retinsäure und Retinol.

30 Dispergier- und Suspendiermittel werden als Hilfsstoffe bei der Herstellung stabiler Formulierungen eingesetzt, dazu zählen z.B. Poligeenan, Povidon und Siliziumdioxid.

Emollientia sind vorzugsweise nichtölige, wasserlösliche Stoffe, die die Haut erweichen und beruhigen, insbesondere Haut, die durch übermäßigen Wasserverlust trocken geworden ist. Solche Stoffe werden bei erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet, die zur topischen Anwendung bestimmt sind; dazu zählen z.B. Kohlenwasserstofföle und -wachse, Triglyceridester, acetylierte Mono-glyceride, Methylester und andere Alkylester von C₁₀-C₂₀-Fettsäuren, C₁₀-C₂₀-Fettsäuren, C₁₀-C₂₀-Fettalkohole, Lanolin und Derivate, Ester von mehrwertigen Alkoholen, wie Polyethylenglykol (200-600), Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Wachsester, Phospholipide und Sterole; Emulgatoren zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen; Exzipientien, z.B. Laurocapram und Polyethylenglykolmonomethylether, Feuchthaltemittel, z.B. Sorbit, Glycerin und Hyaluronsäure, Salbengrundlagen, z.B. Vaselin, Polyethylenglykol, Lanolin und Poloxamer, Penetrationsförderer, z.B. Dimethylisosorbit, Diethylglykolmonoethylether, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und Dimethylsulfoxid (DMSO), Konservierungsstoffe, z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, p-Hydroxybenzoësäurealkylester, Hydantoinderivate, Cetylpyridiniumchlorid, Propylparaben, Quartärammoniumverbindungen, wie Kaliumbenzoat sowie Thimerosal; Sequestermittel, darunter Cyclodextrine, Lösungsmittel, z.B. Aceton, Alkohol, Amylenhydrat, Butylalkohol, Maiskeimöl, Baumwollsamenöl, Essigester, Glycerin, Hexylenglykol, Isopropylalkohol, Isostearylalkohol, Methylalkohol, Methylenchlorid, Mineralöl, Erdnußöl, Phosphorsäure, Polyethylenglykol, Polyoxypropyl-15-stearylether, Propylenglykol, Propylenglykoldiacetat, Sesamöl sowie gereinigtes Wasser, Stabilisatoren, z.B. Calciumsaccharat und Thymol, Tenside, z.B. Lapiumchlorid; Laureth-4, d.h. α -Dodecyl- ω -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiy)- oder Polyethylenglykolmonododecylether.

Emulgatoren, darunter emulgierende und verdickende Mittel und Emulsionshilfsstoffe, werden zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen

verwendet, wenn diese die Grundlage der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen bilden. Zu diesen Emulgatoren zählen z.B. nichtionogene Emulgatoren, wie C₁₀-C₂₀-Fettalkohole und die Kondensationsprodukte dieser Fettalkohole mit 2 bis 20 Mol Ethylenoxid 5 oder Propylenoxid, das Kondensationsprodukt von (C₆-C₁₂)Alkylphenolen und 2 bis 20 Mol Ethylenoxid, Ethylenglykolmono- und -di-C₁₀-C₂₀-Fettsäureester, C₁₀-C₂₀-Fettsäuremonoglycerid, Diethylenglykol, Polyethylenglykole mit einem MG von 200-6000, Polypropylenglykole mit einem MG von 200-3000 und insbesondere Sorbit, Sorbitan, Polyoxy- 10 ethylensorbit, Polyoxyethylensorbitan, hydrophile Wachsester, Cetostearylalkohol, Oleylalkohol, Lanolinalkohole, Cholesterin, Mono- und Diglyceride, Glycerylmonostearat, Polyethylenglykolmonostearat, Ethylenglykol- und Polyoxyethylenglykol-mono- und -distearinsäuremischester, Propylenglykolmonostearat, sowie 15 Hydroxypropylcellulose. Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen können ebenfalls verwendet werden; dazu zählen typischerweise anionenaktive Emulgatoren wie Fettsäureseifen, z.B. Natrium-, Kalium- und Triethanolaminseifen der C₁₀-C₂₀-Fettsäuren, Alkalimetall-, Ammonium- oder substituierte Ammoniumsalze von (C₁₀-C₃₀)Alkylsulfat, (C₁₀- 20 C₃₀)Alkylsulfonate und (C₁₀-C₅₀)alkylethoxyethersulfonate. Zu weiteren geeigneten Emulgatoren zählen Rizinusöl und hydriertes Rizinusöl, Lecithin; sowie Polymere der 2-Propensäure zusammen mit Acrylsäurepolymeren, die beide mit Saccharose- und/oder Pentaerythrit-Allylethern vernetzt sind und unterschiedliche Viskositäten aufweisen, 25 diese sind durch die Produktbezeichnungen Carbomer 910, 934, 934P, 940, 941 und 1342 gekennzeichnet. Kationenaktive Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen können ebenfalls verwendet werden, darunter diejenigen auf Grundlage der quartären Ammonium-, Morpholinium- und Pyridiniumverbindungen. Ähnlich können amphotere Emulgatoren mit 30 aktiven Aminogruppen wie Cocobetaine, Lauryldimethylaminoxid und Cocoylimidazolin verwendet werden. Zu den Emulgatoren und Verdickungsmitteln, die verwendet werden können, zählen auch

Cetylalkohol und Natriumstearat sowie Emulsionshilfstoffe wie Ölsäure, Stearinsäure und Stearylalkohol.

Zu den Exzipientien zählen z.B. Laurocapram und Polyethylenglykolumonomethylether.

5 Soll die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung topisch angewendet werden, so können Penetrationsförderer verwendet werden, darunter z.B. Dimethylisosorbid, Diethylglykolmonoethylether, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und Dimethylsulfoxid (DMSO). Solche

10 Zusammensetzungen enthalten typischerweise auch Salbengrundlagen, z.B. Vaseline, Polyethylenglykol, Lanolin und Poloxamer, bei dem es sich um ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymer handelt, das auch als Tensid oder Emulgator dienen kann.

15 Konservierungsstoffe werden verwendet, um erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen gegen Abbau durch Mikroorganismen der Umgebung zu schützen, dazu zählen z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, p-Hydroxybenzoësäurealkylester, Hydantoinderivate, Cetylpyridiniumchlorid, Monothioglycerin, Phenol, Phenoxyethanol, 20 Methylparaben, Imidazolidinylharnstoff, Natriumdehydroacetat, Propylparaben, quartäre Ammoniumverbindungen, insbesondere Polymere wie Polixetoniumchlorid, Kaliumbenzoat, Natriumformaldehydsulfoxylat, Natriumpropionat sowie Thimerosal.

25 Sequestriermittel werden verwendet, um die Stabilität der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zu verbessern; dazu zählen z.B. die Cyclodextrine, bei denen es um eine Familie natürlicher cyclischer Oligosaccharide handelt, die mit unterschiedlichen Stoffen Einschlußkomplexe bilden können und unterschiedliche Ringgrößen 30 aufweisen, wobei man diejenigen mit 6, 7 und 8 Glucoseresten pro Ring üblicherweise als α -Cyclodextrine, β -Cyclodextrine bzw. γ -Cyclodextrine bezeichnet. Zu geeigneten Cyclodextrinen zählen z.B. α -Cyclodextrin, β -

Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, δ -Cyclodextrin sowie kationisierte Cyclodextrine.

Zu den Lösungsmitteln, die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, zählen z.B. Aceton, Alkohol, Amylenhydrat, Butylalkohol, Maiskeimöl, Baumwollsamenöl, Essigester, Glycerin, Hexylenglykol, Isopropylalkohol, Isostearylalkohol, Methylalkohol, Methylenchlorid, Mineralöl, Erdnußöl, Phosphorsäure, Polyethylenglykol, Polyoxypropylen-15-stearylether, Propylenglykol, Propylenglykoldiacetat, Sesamöl und gereinigtes Wasser.

Zu den Stabilisatoren, die sich geeigneterweise verwenden lassen, zählen z.B. Calciumsaccharat und Thymol. Verdickungsmittel werden typischerweise bei Formulierungen zur topischen Anwendung verwendet, um diesen die gewünschte Viskosität bzw. die gewünschten Handhabungseigenschaften zu verleihen; dazu zählen z.B. Cethylesterwachs, Myristylalkohol, Paraffin, synthetisches Paraffin, Emulgierwachs, mikrokristallines Wachs, gebleichtes Wachs und gelbes Wachs.

Zucker werden häufig verwendet, um den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verschiedene erwünschte Eigenschaften zu verleihen und um die erzielten Ergebnisse zu verbessern; dazu zählen z.B. Monosaccharide, Disaccharide und Polysaccharide wie Glucose, Xylose, Fruktose, Reose, Ribose, Pentose, Arabinose, Allose, Tallose, Altrose, Mannose, Galaktose, Laktose, Saccharose, Erythrose, Glyceraldehyd oder deren Kombinationen.

Tenside werden verwendet, um erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen mit mehreren Bestandteilen Stabilität zu verleihen, bereits vorhandene Eigenschaften dieser Zusammensetzungen zu verstärken und den Zusammensetzungen neue erwünschte Eigenschaften

zu verleihen. Tenside werden als Netzmittel, Antischaummittel, zur Verringerung der Oberflächenspannung von Wasser sowie als Emulgatoren, Dispergatoren und Penetrationsförderer verwendet; dazu zählen z.B. Lapyriumchlorid; Laureth 4, d.h. α -Dodecyl- ω -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiyl)- oder Polyethylenglykolmonododecylether, Laureth-9, d.h. ein Gemisch aus Polyethylenglykolmonododecylethern mit einem Durchschnitt von 9 Ethylenoxidgruppen pro Molekül, Monoethanolamin; Nonoxynol-4,-9 und -10, d.h. Polyethylenglykolmono(p-nonylphenyl)ether; Nonoxynol-15, d.h. α -(p-Nonylphenyl)- ω -hydroxypenta-deca(oxyethylen); Nonoxynol 30, d.h. α -(p-Nonylphenyl)- ω -hydroxytriaconta(oxyethylen), Poloxalene, d.h. nichtionogenes Polymer des Typs Polyethylenpolypropylenglykol, MG = ca. 3000, Poloxamer, das oben den Salbengrundlagen diskutiert wurde, Polyoxy(8)-, -(40)- und -(50)-Stearat, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)- α -hydro- ω -hydroxy-octadecanoat; Polyoxy-10-oleylether, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)-, α -[(Z)-9-Octadecenyl- ω -hydroxy-[Lakune], Polysorbat 20, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)sorbitanmonododecanoat, Polysorbat 40, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)sorbitanmonohexadecanoat, Polysorbat 60, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)sorbitanmonoctadecanoat, Polysorbat 65, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)sorbitantrioctadecanoat, Polysorbat 80, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)sorbitanmono-9-octadecenoat, Polysorbat 85, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyl)sorbitantri-9-octadecenoat, Natriumlaurylsulfat; Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitansesquioleat, Sorbitantrioleat und Sorbitantristearat.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt auf äußerst einfache Art, wie dies dem Durchschnittsfachmann gut bekannt ist. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen um einfache wässrige Lösungen bzw. Lösungen in anderen Lösungsmitteln, so werden die verschiedenen

Bestandteile der Gesamtzusammensetzung in einer beliebigen praktischen Reihenfolge zusammengegeben, die hauptsächlich von Gründen der Bequemlichkeit bestimmt wird. Diejenigen Bestandteile, die eine geringere Löslichkeit in Wasser, jedoch eine ausreichende Löslichkeit in dem gleichen Hilfslösungsmittel mit Wasser aufweisen, lassen sich alle in diesem Hilfslösungsmittel auflösen, wonach der Wasseranteil des Trägers mit der Hilfslösung versetzt wird, wodurch sich die darin gelösten Stoffe im Wasser lösen. Zur Unterstützung dieses Dispergierungsvorgangs bzw. Lösungsvorgangs kann ein Tensid eingesetzt werden.

Sollen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Emulsionen vorliegen, so werden die Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß den folgenden allgemeinen Vorgehensweisen zusammengegeben. Die geschlossene Wasserphase wird erst auf eine Temperatur im Bereich von ungefähr 60°C bis ungefähr 95°C, vorzugsweise ungefähr 70°C bis ungefähr 95°C, erhitzt, wobei die Wahl der verwendeten Temperatur von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Bestandteile, die die Öl-in-Wasser-Emulsion bilden, abhängt. Sobald die geschlossene Wasserphase die gewählte Temperatur erreicht hat, werden die Bestandteile der endgültigen Zusammensetzung, die in diesem Stadium zugegeben sind, unter starkem Rühren mit dem Wasser vermischt und darin dispergiert. Als nächstes wird die Temperatur des Wassers auf ungefähr das Ausgangsniveau gebracht, wonach die Bestandteile der Zusammensetzung, die den nächsten Schritt bilden, zu der Zusammensetzungsmischung unter mäßigem Rühren zugegeben werden, und es wird ungefähr 5 bis ungefähr 60 Minuten, vorzugsweise ungefähr 10 bis ungefähr 30 Minuten, je nach den Bestandteilen der ersten zwei Stufen, weiter gemischt. Hiernach wird die Zusammensetzungsmischung passiv oder aktiv auf ungefähr 20°C bis ungefähr 55°C gekühlt, so daß in den verbleibenden Stufen weitere Komponenten zugegeben werden können, wonach so viel Wasser

zugegeben wird, daß die ursprünglich bestimmte Konzentration in der Gesamtzusammensetzung erzielt wird.

Erfindungsgemäß können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in

5 Form eines sterilen Injektionspräparats, zum Beispiel einer sterilen wäßrigen oder öligen Suspension zur Injektion vorliegen. Diese Suspension lässt sich nach fachbekannten Techniken mit geeigneten Dispergier-, Netz- und Suspendiermitteln formulieren. Bei dem sterilen Injektionspräparat kann es sich auch um eine sterile Lösung oder

10 Suspension zur Injektion in einem nichttoxischen parenteral unbedenklichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel handeln, zum Beispiel in Form einer Lösung in 1,3-Butandiol. Zu den unbedenklichen Konstituenten und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, zählen Wasser, Ringersche Lösung sowie isotonische Kochsalzlösung. Außerdem

15 werden sterile stabilisierte Öle üblicherweise als Lösungs- oder Suspendiermittel verwendet. Jedes milde stabilisierte Öl, darunter auch synthetische Mono- oder Diglyceride, kann für diesen Zweck verwendet werden. Fettsäuren wie Ölsäure und seine Glyceridderivate eignen sich zur Herstellung von Injektabilia, ebenso natürliche pharmazeutisch

20 unbedenkliche Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in Form ihrer Polyethoxylate. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch als Verdünnungs- oder Dispergiermittel einen langkettigen Alkohol wie RH, HCIX oder einen ähnlichen Alkohol enthalten.

25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen sich oral in einer beliebigen oral unbedenklichen Dosierungsform verabreichen, darunter Kapseln, Tabletten, wäßrige Suspensionen oder Lösungen, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bei den Oraltabletten zählen Laktose und Maisstärke zu häufig verwendeten

30 Trägern. Typischerweise werden auch Gleitmittel wie Magnesiumstearat zugegeben. Bei der oralen Verabreichung in Kapselform zählen Laktose und getrocknete Maisstärke zu nützlichen Streckmitteln. Sollen wäßrige

Lösungen oral verwendet werden, so wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspendiermitteln vereinigt. Falls gewünscht können auch bestimmte Süßstoffe, Geschmacksstoffe oder Farbstoffe zugegeben werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können 5 jedoch auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung verabreicht werden. Solche Suppositorien können dadurch hergestellt werden, daß man das Mittel mit einem geeigneten nicht reizenden Exzipiens vermischt, welches bei Raumtemperatur fest, bei der Rektaltemperatur jedoch flüssig ist und deshalb im Rektum schmilzt und so 10 den Arzneistoff freigibt. Zu diesen Substanzen zählen Kakaobutter, Bienenwachs sowie Polyethylenglykole.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch topisch verabreicht werden, insbesondere dann, wenn Flächen oder 15 Organe, die einer topischen Anwendung leicht zugänglich sind, das Ziel der Behandlung bilden, darunter Augenerkrankungen, Hauterkrankungen oder Erkrankungen des unteren Verdauungstrakts. Geeignete topische Formulierungen lassen sich leicht für diese Flächen oder Organe herstellen 20 Die topische Anwendung für den unteren Verdauungstrakt kann als Rektalsuppositorienformulierung wie oben beschrieben oder in Form eines geeigneten Darmeinlaufpformulierung erfolgen. Topisch wirksame Transdermalpflaster können ebenfalls verwendet werden.

25 Für die topischen Anwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als geeignete Salbe formuliert werden, die den wirksamen Bestandteil in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder gelöst enthält. Zu Trägern für die topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen zählen Mineralöl, Paraffinöl, weißes Vaselin, Propylenglykol, 30 Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs und Wasser, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können jedoch auch als

geeignete Lotion oder Creme, die die wirksamen Bestandteile in einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Trägern suspendiert oder gelöst enthalten, formuliert werden. Zu geeigneten Trägern zählen Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat, Cetylesterwachs,

5 Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, auf die sich die vorliegende Verbindung erstreckt, zählen auch diejenigen, bei denen die therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs mit einer Verbindung der Formel I, die zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Modulation der PDE IV-Aktivität wie hierin beschrieben vermittelten bzw. damit assoziierten Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden erforderlich ist, in einer 10 zur systemischen Verabreichung geeigneten Dosierungsform bereitgestellt wird. Eine derartige pharmazeutische Zusammensetzung enthält den Wirkstoff in einer geeigneten flüssigen Form zur Abgabe durch: (1) Injektion oder Infusion, sei es intraarteriell, intra- oder transdermal, subkutan, intramuskulär, intraspinal, intrathecal oder intravenös, wobei der Wirkstoff (a) als gelöster Stoff in Lösung vorliegt, (b) in der offenen Phase 15 einer Emulsion oder in der offenen Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, bei der sich die Phase bei Injektion oder Infusion umkehrt, wobei solche Emulsionen geeignete Emulgatoren enthalten, vorliegt, oder (c) in einer Suspension als suspendierter Feststoff in kolloidaler Form oder 20 in Form feinster Teilchen vorliegt, wobei diese Suspension geeignete Suspendiermittel enthält, (2) Injektion oder Infusion in geeignete Körpergewebe oder -höhlen als Depot, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff lagert und anschließend zur systemischen Verteilung in Form 25 einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release freigibt, (3) Instillation, Inhalation oder Insufflation der pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten festen Form in geeignete Körpergewebe oder -höhlen, wobei der Wirkstoff (a) in einem festen 30 Implantat der Zusammensetzung vorliegt, das für die Freisetzung des

Wirkstoffs in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release sorgt, (b) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die in die Lunge eingeatmet wird, vorliegt, bzw. (c) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung vorliegt, die in geeignete Körpergewebe oder -höhlen eingeblasen wird, wo die Zusammensetzung gewünschtenfalls für die Freisetzung des Wirkstoffs in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release bereitsteht, oder (4) Einnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten festen oder flüssigen Form zur peroralen Abgabe des Wirkstoffs, wobei der Wirkstoff in einer festen Dosierungsform enthalten ist, oder (b) in einer flüssigen Dosierungsform enthalten ist.

Zu einzelnen Dosierungsformen der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen zählen (1) Suppositorien als Spezialtyp eines Implantats, welche Grundlagen umfassen, die bei Raumtemperatur fest sind, jedoch bei Körpertemperatur schmelzen und so den Wirkstoff, den sie umfassen, langsam in das umgebende Körpergewebe abgeben, wo der Wirkstoff absorbiert wird und ein Transport erfolgt, so daß er systemisch verabreicht wird, (2) feste perorale Dosierungsformen der Gruppe (a) Oraltabletten, Kapseln, Caplets, Pastillen, Trochisken und mehrteilige Formen mit Delayed-Release-Freisetzung, (b) magensaftresistente Tabletten und Kapseln, die die Freisetzung und Absorption im Magen verhindern und so die Abgabe jenseits des Magens des behandelten Patienten ermöglichen, (c) Oraltabletten, Kapseln und feinteilige Formen mit Sustained-Release-Freigabe zur systemischen gesteuerten Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden, (d) rasch zerfallende Tabletten, (e) eingekapselte Lösungen, (f) Oralpasten, (g) ein Granulat, das in die bzw. in das Nahrungsmittel eines behandelten Patienten eingebracht wird, sowie (h) flüssige perorale Dosierungsformen aus der Gruppe der Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Emulsionen mit Phasenumkehr, Elixiere, Extrakte, Tinkturen und Konzentrate.

Zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, auf die sich die vorliegende Verbindung erstreckt, zählen auch diejenigen, bei denen die therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs mit einer erfindungsgemäßen

5 Verbindung, die zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Modulation der PDE IV-Aktivität wie hierin beschrieben vermittelten bzw. damit assoziierten Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden erforderlich ist, in einer Dosierungsform bereitgestellt wird, die sich für die lokale Verabreichung an einen behandelten Patienten eignet, wobei eine

10 derartige pharmazeutische Zusammensetzung den Wirkstoff in einer geeigneten flüssigen Form enthält, um den Wirkstoff abzugeben durch (1) lokale Injektion oder Infusion, sei es intraarteriell, intraartikulär, intrachondrial, intrakostal, intrazystisch, intra- oder transdermal, intrafasciculär, intraligamentös, intramedullär, intramuskulär, intranasal, intraneural, intraoculär, d.h. ophthalmische Verabreichung, intraossär, intrapelvin, intrapericardial, intraspinal, intrasternal, intrasynovial, intratarsal oder intrathecal, darunter auch Bestandteile, die für eine Delayed-Release-, Controlled-Release- bzw. Sustained-Release-Freisetzung des Wirkstoffs an diesem Lokus sorgen, wobei der Wirkstoff (a) als gelöster Stoff in

15 Lösung vorliegt, (b) in der offenen Phase einer Emulsion oder in der offenen Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, bei der sich die Phase bei Injektion oder Infusion umkehrt, wobei solche Emulsionen geeignete Emulgatoren enthalten, vorliegt, oder (c) in einer Suspension als suspendierter Feststoff in kolloidaler Form oder in Form feinster Teilchen

20 vorliegt, wobei diese Suspension geeignete Suspendermittel enthält, (2) in einer Injektion oder Infusion als Depot enthalten ist zur Freisetzung des Wirkstoffs an den Lokus, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff lagert und anschließend an den Lokus in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release freigibt, wobei die

25 Zusammensetzung auch Bestandteile beinhaltet, die sicherstellen, daß der Wirkstoff in erster Linie lokal wirkt und wenig systemisches Carry-over verursacht, oder wobei die pharmazeutische Zusammensetzung den

Wirkstoff in einer geeigneten festen Form zur Abgabe des Inhibitors auf folgenden Weg enthält: (3) Instillation, Inhalation oder Insufflation an diesen Lokus, wobei der Wirkstoff enthalten ist in: (a) einem festen Implantat der Zusammensetzung, das an diesem Lokus implantiert wird, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff gegebenenfalls in Form einer Delayed-Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freisetzung an den Lokus freigibt, (b) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die in einen Lokus eingeatmet wird, bzw. (c) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die 5 in einen Lokus eingeblasen wird, wobei die Zusammensetzung Bestandteile beinhaltet, die sicherstellen, daß der Wirkstoff in erster Linie lokal wirkt und unwesentlich einem systemischen Carry-over unterliegt, sowie gegebenenfalls den Wirkstoff lokal in Form einer Delayed-Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freigabe freisetzt. Zur 10 ophthalmischen Verwendung lassen sich die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspension in einer isotonischen sterilen Kochsalzlösung mit eingestelltem pH oder vorzugsweise als Lösungen in einer isotonischen sterilen Kochsalzlösung mit eingestelltem pH, mit oder ohne Konservierungsmittel wie Benzylalkoniumchlorid 15 formulieren. Zur ophthalmischen Verwendung lassen sich die pharmazeutischen Zusammensetzungen auch in einer Salbe wie Vaseline 20 formulieren.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen 25 auch mit einem Nasen-Aerosol oder durch Inhalation mit Verwendung eines Nebulisators, Trockenpulverinhalators oder Dosierinhalators verabreichen. Solche Zusammensetzungen werden nach Techniken, die in der Galenik gut bekannt sind, hergestellt, und können in Form von Lösungen in Kochsalzlösung mit Benzylalkohol oder anderen geeigneten 30 Konservierungsmitteln, Resorptionsförderern zur Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder anderen üblichen Solubilisierungsmitteln oder Dispergatoren hergestellt werden.

Wie bereits erwähnt können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I einen zu behandelnden Patienten systemisch in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten flüssigen Form mittels Injektion oder Infusion verabreicht werden. Im Körper des Patienten befinden sich verschiedene Stellen und Organsysteme, die es der korrekt formulierten pharmazeutischen Zusammensetzung, sobald sie injiziert oder infundiert ist, gestatten, den gesamten Körper und alle Organsysteme des behandelten Patienten zu durchdringen. Bei einer Injektion handelt es sich um eine Einzeldosis der pharmazeutischen Zusammensetzung, die üblicherweise mittels einer Spritze in das betreffende Gewebe eingepreßt wird. Die häufigsten Arten der Injektion sind intramuskulär, intravenös und subkutan. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Infusion um die langsame Einbringung der pharmazeutischen Zusammensetzung in das betroffene Gewebe. Die häufigste Art der Infusion ist die intravenöse Infusion. Zu weiteren Arten der Injektion oder Infusion zählen die intraarterielle, intra- oder transdermale (darunter auch subkutane) oder intraspinale, insbesondere intratekale, Injektion oder Infusion. In diesen flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann der Wirkstoff als gelöster Stoff in Lösung vorliegen. Dies stellt den häufigsten und am stärksten bevorzugten Typ einer solchen Zusammensetzung dar, es ist jedoch ein Wirkstoff in einer Salzform erforderlich, die eine einigermaßen gute Löslichkeit in Wasser aufweist. Das mit Abstand am stärksten bevorzugte Lösungsmittel für solche Zusammensetzungen ist Wasser (oder Kochsalzlösung). Gelegentlich können übersättigte Lösungen verwendet werden, diese sind jedoch problematisch in bezug auf ihre Stabilität und daher für den alltäglichen Gebrauch unpraktisch.

Falls es nicht möglich ist, eine bevorzugte Verbindung in einer Form zu erhalten, die die erforderliche Löslichkeit in Wasser aufweist, wie dies manchmal der Fall ist, kann der Durchschnittsfachmann mit seinen Fähigkeiten eine Emulsion herstellen, wobei es sich um eine Dispersion

von kleinen Tröpfchen einer Flüssigkeit, der offenen oder inneren Phase, in einer zweiten Flüssigkeit, der geschlossenen oder äußeren Phase, mit der diese unmischbar ist, handelt. Die beiden Flüssigkeiten werden durch pharmazeutisch unbedenkliche Emulgatoren in emulgiertem Zustand gehalten. Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein wasserunlösliches Öl, kann er daher in einer Emulsion, bei der er die offene Phase bildet, verabreicht werden. Ist der Wirkstoff wasserunlöslich, jedoch in einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel löslich, kann ebenfalls eine Emulsion verwendet werden. Obwohl der Wirkstoff am häufigsten als offene oder innere Phase einer sogenannten Öl-in-Wasser-Emulsion verwendet würde, könnte er auch als offene oder innere Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, die üblicherweise als Wasser-in-Öl-Emulsion bezeichnet wird, verwendet werden. Hier ist der Wirkstoff wasserlöslich und könnte als einfache wäßrige Lösung verabreicht werden. Solche Emulsionen mit Phasenumkehr invertieren jedoch bei Injektion oder Infusion in ein wäßriges Medium, wie das Blut, und bieten den Vorteil eines rascheren und wirksameren Dispergierens des Wirkstoffs in dieses wäßrige Medium als bei Verwendung einer wäßrigen Lösung. Emulsionen mit Phasenumkehr werden mit fachbekannten geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Emulgatoren hergestellt.

Ist der Wirkstoff beschränkt wasserlöslich, so kann er auch als suspendierter Feststoff in kolloidaler oder feinteiliger Form in einer Suspension, die unter Verwendung geeigneter pharmazeutisch unbedenklicher Suspendiermittel hergestellt wird, verabreicht werden. Die den Wirkstoff enthaltenden suspendierten Feststoffe können auch als Zusammensetzungen mit Delayed-Release-, Sustained-Release-, bzw. Controlled-Release-Freigabe formuliert werden.

Obwohl die systemische Verabreichung am häufigsten durch Injektion oder Infusion einer Flüssigkeit erfolgt, existieren viele Situationen, in denen es vorteilhaft oder sogar erforderlich ist, den Wirkstoff als Feststoff

abzugeben. Die systemische Verabreichung von Feststoffen wird durch Instillation, Inhalation oder Insufflation einer pharmazeutischen Zusammensetzung in geeigneter fester Form, die den Wirkstoff enthält, durchgeführt. Bei der Instillation des Wirkstoffs kann ein festes Implantat 5 der Zusammensetzung in geeignete Körpergewebe oder -höhlen eingesetzt werden. Das Implantat kann eine Matrix aus biologisch kompatiblen und biologisch abbaubaren Substanzen enthalten, in der Teilchen eines festen Wirkstoffs dispergiert sind, oder in der möglicherweise Tröpfchen oder isolierte Zellen eines flüssigen Wirkstoffs eingeschlossen sind. Die Matrix soll vom Körper möglichst abgebaut und 10 vollständig resorbiert werden. Die Zusammensetzung der Matrix wird auch bevorzugt so ausgewählt, daß der Wirkstoff über längere Zeiträume, sogar mehrere Monate, in Form einer Controlled-Release-, Sustained-Release- bzw. Delayed-Release-Freisetzung abgegeben wird.

15 Der Ausdruck "Implantat" bezieht sich meistens auf eine feste wirkstoffhaltige pharmazeutische Zusammensetzung, während der Ausdruck "Depot" üblicherweise eine flüssige wirkstoffhaltige pharmazeutische Zusammensetzung bedeutet, die in einem beliebigen geeigneten 20 Körpergewebe oder einer beliebigen geeigneten Körperhöhle abgelegt wird und so ein Reservoir oder einen Pool bildet, der langsam in die umgebenden Gewebe und Organe wandert und schließlich und endlich systemisch verteilt wird. Diese Unterscheidungen werden in der Fachwelt jedoch nicht immer streng gehandhabt und es wird daher vorgesehen, daß 25 sich der Umfang der vorliegenden Erfindung auf flüssige Implantate und feste Depots sowie sogar jeweils feste und flüssige Mischformen erstreckt. Suppositorien können als eine Art Implantat aufgefaßt werden, da sie Grundlagen enthalten, die bei Raumtemperatur fest sind, jedoch bei der Körpertemperatur eines Patienten schmelzen und so den Wirkstoff, mit 30 dem sie ausgestattet sind, langsam in das umgebende Gewebe des Körpers des Patienten freigeben, wo der Wirkstoff resorbiert und abtransportiert wird, und so systemisch verabreicht wird.

Die systemische Verabreichung läßt sich auch mittels Inhalation oder Insufflation eines Pulvers durchführen, d.h. einer teilchenförmigen wirkstoffhaltigen Zusammensetzung. Zum Beispiel kann der Wirkstoff in 5 Pulverform mit üblichen Geräten zur Aerosolbildung teilchenförmiger Formulierungen in die Lunge eingeatmet werden. Der Wirkstoff kann als teilchenförmige Formulierung auch durch Insufflation verabreicht werden, d.h. durch einfaches Stäuben oder mit üblichen Geräten zur Aerosolbildung von teilchenförmigen Formulierungen in geeignete Körpergewebe oder - 10 höhlen geblasen oder anderweitig dispergiert werden. Diese teilchenförmigen Zusammensetzungen können ebenfalls nach gut bekannten Prinzipien und mit bekannten Materialien so formuliert werden, daß man zu einem Wirkstoff mit Delayed-Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freigabe gelangt.

15 Zu weiteren Möglichkeiten der systemischen Verabreichung, bei denen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe entweder in flüssiger oder in fester Form verwendet werden, zählen der transdermale, intranasale und ophthalmische Verabreichungsweg. Insbesondere können 20 Transdermalpflaster nach in der Arzneistoffabgabe bekannten Techniken hergestellt und auf die Haut des zu behandelnden Patienten aufgebracht werden, wonach der Wirkstoff aufgrund seiner formulierten Löslichkeitseigenschaften durch die Epidermis und in die Dermisschichten der Haut des Patienten wandert, wo er als Teil der allgemeinen Zirkulation 25 des Patienten aufgenommen wird und schließlich und endlich zu einer systemischen Verteilung des Wirkstoffs über eine gewünschte, längere Zeitdauer führt. Dazu zählen auch Implantate, die unter die Epidermisschicht der Haut gegeben werden, d.h. zwischen die Epidermis und die Dermis der Haut des behandelten Patienten. Ein derartiges 30 Implantat wird gemäß gut bekannter Prinzipien und Materialien, die häufig bei dieser Abgabetechnik verwendet werden, formuliert, und kann auf solche Art und Weise hergestellt werden, daß der Wirkstoff nach dem

Prinzip der Controlled-Release-, Sustained-Release- bzw. Delayed-Release-Freisetzung in die systemische Zirkulation des Patienten abgegeben wird. Derartige subepidermalen (subkutikulären) Implantate sind genauso leicht wie Transdermalpflaster einzusetzen und bieten die gleiche wirksame Abgabe, jedoch ohne dem Abbau, der Schädigung oder der zufälligen Entfernung ausgesetzt zu sein, die davon herröhrt, daß das Pflaster auf der äußersten Schicht der Haut des Patienten exponiert ist.

In der obigen Beschreibung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine bevorzugte Verbindung enthalten, wurden die gleichwertigen Ausdrücke "Verabreichung", "Verabreichung von", "Verabreichen" und "ein (e)...verabreichen" in bezug auf diese pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet. Diese Ausdrücke sollen im vorliegenden Zusammenhang bedeuten, daß einen behandlungsbedürftigen Patienten eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung auf einem beliebigen der hier beschriebenen Verabreichungswege zur Verfügung gestellt wird, wobei es sich bei dem Wirkstoff um eine bevorzugte Verbindung oder ein Prodrug, ein Derivat oder einen Metaboliten hiervon handelt, das bzw. der sich zur Behandlung einer durch Modulation der PDE IV-Aktivität vermittelten oder hiermit assoziierten Erkrankung, krankhaften Störung oder eines derartigen Leiden bei diesem Patienten eignet. Die vorliegende Erfindung erstreckt sich daher auf eine beliebige andere Verbindung, die bei Verabreichung an einen Patienten fähig ist, eine bevorzugte Verbindung direkt oder indirekt zur Verfügung zu stellen. Solche Verbindungen sind als Prodrugs bekannt, und es existieren viele etablierte Vorgehensweisen zur Herstellung solcher Prodrug-Formen der bevorzugten Verbindungen.

Die Dosis bzw. Dosierung der bei der Behandlung oder Vorbeugung einer durch Modulation der PDE IV-Aktivität vermittelten bzw. damit assoziierten Erkrankung, krankhaften Störung bzw. eines derartigen Leidens hängt von verschiedenen Faktoren wie der Art des Inhibitors, der Größe des

Patienten, dem Behandlungsziel, der Art der zu behandelnden Pathologie, der jeweils verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzung sowie den Beobachtungen und Schlußfolgerungen des behandelnden Arztes ab.

5 Bei einer oralen Dosierungsform, z.B. einer Tablette oder Kapsel, liegen geeignete Dosismengen der Verbindungen der Formel I zwischen ungefähr 0,1 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 50,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, vorzugsweise zwischen ungefähr 5,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 5,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, stärker bevorzugt zwischen
10 ungefähr 10,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 1,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, am stärksten bevorzugt zwischen ungefähr 20,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,5 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag.

15 Wird die Dosierungsform topisch an die Bronchien und die Lunge verabreicht, z.B. mittels Pulverinhalator oder Nebulisator, so liegen geeignete Dosismengen der Verbindungen zwischen ungefähr 0,001 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 10,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,5 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,5 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, stärker bevorzugt zwischen 1,0 µg
20 Wirkstoff/kg und ungefähr 0,1 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, am stärksten bevorzugt zwischen ungefähr 2,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,05 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag.

25 Um den Bereich der oralen Tagesdosis, die wie oben beschrieben verwendet werden könnte, zu erläutern und unter Zuhilfenahme eines typischen Körpergewichts von 10 kg und 100 kg liegen geeignete Dosismengen der Verbindungen der Formel I zwischen ungefähr 1,0 – 10,0 µg und 500,0 – 5000,0 mg des Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro Tag, vorzugsweise zwischen ungefähr 50,0 und 500,0 µg und 50,0 – 500,0 mg des Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro
30 Tag, stärker bevorzugt zwischen ungefähr 100,0 – 1000,0 µg und 10,0 –

100,0 mg eines Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro Tag, am stärksten bevorzugt zwischen ungefähr 200,0 – 20000 µg und ungefähr 5,0 – 500 mg des Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro Tag. Diese Dosierbereiche stellen Gesamtdosismengen des Wirkstoffs pro Tag für 5 einen bestimmten Patienten dar. Wie oft eine Dosis pro Tag verabreicht wird, hängt von pharmakologischen und pharmakokinetischen Faktoren wie der Halbwertszeit des Wirkstoffs, welche seine Katabolisierungs- geschwindigkeit und Clearance widerspiegelt, sowie dem minimalen und optimalen Blutplasmaspiegel bzw. anderen Körperflüssigkeitsspiegeln des 10 Wirkstoffs in einem Patienten, die für eine therapeutische Wirksamkeit erforderlich sind, ab.

Bei der Festsetzung der Anzahl Dosen pro Tag und der Wirkstoffmenge pro Dosis, die verabreicht werden, müssen auch zahlreiche andere 15 Faktoren in Betracht gezogen werden. Ein weiterer derartiger Faktor ist nicht zuletzt die jeweilige Reaktion des behandelten Patienten. So werden zum Beispiel bei Verwendung des Wirkstoffs zur Behandlung oder Vorbeugung von Asthma bei topischer Verabreichung über Aerosol- Inhalation in die Lungen ein bis vier Dosen, die aus Betätigungen eines 20 Abgabegeräts bestehen, d.h. "Sprühstöße" eines Inhalators, pro Tag verabreicht, wobei jede Dosis ungefähr 50,0 µg bis ungefähr 10,0 mg Wirkstoff enthält.

Die Erfindung betrifft weiterhin auch Arzneimittel mit mindestens einer 25 Verbindung der Formel I und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Exzipientien und/oder Hilfsstoffen.

Die Erfindung betrifft weiterhin auch Arzneimittel mit mindestens einer 30 Verbindung der Formel I und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen

in allen Verhältnissen sowie mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Die Erfindung betrifft auch einen Satz (ein Kit) bestehend aus getrennten

5 Packungen

(a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, sowie deren Mischungen in allen Verhältnissen

und

10 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Der Satz beinhaltet geeignete Behältnisse wie Schachteln, einzelne Flaschen, Beutel oder Ampullen. Der Satz kann zum Beispiel einzelne Ampullen umfassen, die jeweils eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie eine wirksame Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs in gelöster oder lyophilisierter Form enthalten.

20 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase
25 über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation

Massenspektrometrie (MS) (electron impact ionization) M^+
FAB (fast atom bombardment) $(M+H)^+$

30

Beispiel 1

1.1 Zu einer Lösung von 2,5 g (1) in 25 ml Pyridin gibt man bei Raumtemperatur 5,0 g Z-Tyr(tBu)-OSu (2) und röhrt 16 Stunden nach. Man giesst auf 500 ml Eiswasser, arbeitet wie üblich auf und erhält nach Chromatographie über Kieselgel (Essigester / Petrolether 2:1) 6,27 g der Verbindung I-A-1 (siehe Tabelle 1).

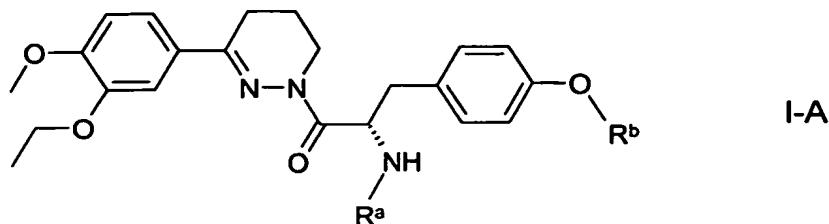
5 1.2 Durch übliche Etherspaltung und Aufarbeitung erhält man I-A-2.

1.3 Durch Umsetzung von I-A-2 mit Chlorethanol in DMF unter Zusatz von Kaliumcarbonat erhält man 4 Stunden Röhren und üblicher Aufarbeitung die Verbindung I-A-3.

10 1.4 93 mg I-A-3 wird unter üblichen Bedingungen in 30 ml Methanol und 93 mg Pd/C-Katalysator hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 59 mg I-A-4.

15

Verbindungen der Formel I-A



5

Tabelle 1

Die Verbindungen der Formel I-A sind S-konfiguriert, soweit nicht anders angegeben.

Nr.	R ^a	R ^b	Bemerkungen
I-A-1	Benzylloxycarbonyl	tert.-Butyl	
I-A-2	Benzylloxycarbonyl	H	
I-A-3	Benzylloxycarbonyl	CH ₂ CH ₂ OH	
I-A-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	
I-A-5	Benzylloxycarbonyl	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	
I-A-6	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	
I-A-7	H	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	
I-A-8	Fmoc	tert.-Butyl	
I-A-9	H	tert.-Butyl	
I-A-10	H	H	
I-A-11	Benzyl	H	
I-A-12	Pyridin-4-methyl	H	
I-A-13	BOC	CH ₃	R-Konfiguration
I-A-14	BOC	CH ₃	
I-A-15	CH ₃ -CO-	tert.-Butyl	
I-A-16	CH ₃ -CO-	H	

Beispiel 2

2.1 Eine Lösung von 1,06 g I-A-2, 290 mg 1-Chlor-2-(N,N-dimethyl-amin)-ethan Hydrochlorid und 2 g Kaliumcarbonat in 5 ml DMF wird 50

5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 16 Stunden bei 100° gerührt.

Man arbeitet wie üblich auf, reinigt den Rückstand über HTP (High Throughput Purifier; Flash Chromatographie) und erhält 287 mg I-A-5 und 21 mg I-A-6 (Tabelle 1).

10 2.2 287 mg I-A-5 wird unter üblichen Bedingungen in 5 g THF und 400 mg Pd/C-Katalysator hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 159 mg I-A-7.

Beispiel 3

15 3.1 Eine Lösung von 2,6 g (1) und 5,0 g Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3) in 30 ml Pyridin wird unter Rühren und Eiskühlung mit 1,1 ml POCl₃ versetzt. Man röhrt bei Raumtemperatur 16 Stunden nach. Man entfernt das Pyridin im Vakuum, giesst auf Eiswasser, arbeitet wie üblich auf, reinigt den

20 Rückstand über Kieselgel (Essigester / Petrolether 1:1) und erhält 2,3 g I-A-8.

25 3.2 Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe aus I-A-8 erfolgt unter üblichen Bedingungen mit modifiziertem Polystyrolharz (Piperazinomethyl-PS). Aus 2,3 g Edukt erhält man 1,4 g I-A-9.

30 3.3 Zu einer Lösung von 454 mg I-A-9 in 3 ml Dichlormethan gibt man 1 ml Trifluoressigsäure und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Man entfernt Säure und Lösungsmittel, löst den Rückstand in DCM, versetzt mit 1 g polymergebundenem Bicarbonat und röhrt 16 Stunden.

Nach Abtrennung des Polymers und Abtrennen des Lösungsmittels erhält man 303 mg I-A-10.

3.4 Eine Lösung von 80 mg I-A-10, 0,021 ml Benzaldehyd und 0,3 ml

5 Essigsäure in 3 ml Dichlormethan wird mit 100 mg polymergebundenem Cyanoborhydrid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt das Polymer, dampft in Genevac® ein, dampft ein und reinigt den Rückstand über HTP. Man erhält 0,053 g I-A-11.

10 3.5 Analog 3.4 erhält man durch Umsetzung von I-A-10 mit Pyridin-4-carbaldehyd die Verbindung I-A-12.

Beispiel 4

15 4.1 Eine Lösung von 5,0 g BOC-D-Tyr(Me)-OH (4) und 2,6 g HOBt in 10 ml DMF wird mit 3,3 g DAPECI [N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid] und 1,7 g NMM (N-Methylmorpholin) versetzt. Man röhrt 4 Stunden bei Raumtemperatur, trägt 3,9 g (1) ein und röhrt 16 Stunden nach. Man versetzt mit einem weiteren Äquivalent DAPECI und röhrt 16 20 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 8,1 g I-A-13.

25 4.2 Eine Lösung von 5,0 g BOC-Tyr(Me)-OH (5) und 2,6 g HOBt in 10 ml DMF wird mit 3,3 g DAPECI und 1,7 g NMM versetzt. Man röhrt 4 Stunden bei Raumtemperatur, trägt 3,9 g (1) ein und röhrt 16 Stunden nach. Man versetzt mit einem weiteren Äquivalent DAPECI und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 7,0 g I-A-14.

30 4.3 Eine Lösung von 0,8 g (1) und 1,0 g Ac-Tyr(tBu)-OH (6) in 10 ml Pyridin wird unter Rühren und Eiskühlung mit 0,36 ml POCl_3 versetzt. Man röhrt bei Raumtemperatur 16 Stunden nach. Man entfernt das Pyridin im

Vakuum, giesst auf Eiswasser, arbeitet wie üblich auf, reinigt den Rückstand über Kieselgel (Essigester / Petrolether 1:1) und erhält 0,3 g I-A-15.

5 4.4 Eine Lösung von 1,0 g I-A-15 und 5 ml TFA in 20 ml Dichlormethan wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die TFA und das DCM werden entfernt und der Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 0,8 g I-A-16.

10 Beispiel 5

5.1 Eine Lösung von 0,9 g (1) und 1,0 g BOC- β -(3-pyridyl)-D-Ala-OH (7) in 10 ml Pyridin wird unter Rühren und Eiskühlung mit 0,38 ml POCl_3 versetzt. Man röhrt bei Raumtemperatur 16 Stunden nach. Man entfernt das Pyridin im Vakuum, giesst auf Eiswasser, arbeitet wie üblich auf, reinigt den Rückstand mittels Flashchromatographie (Essigester-Methanol-Gradient 0-20 %) und erhält 0,4 g I-B-1 (siehe Tabelle 2).

20 Verbindungen der Formel I-B

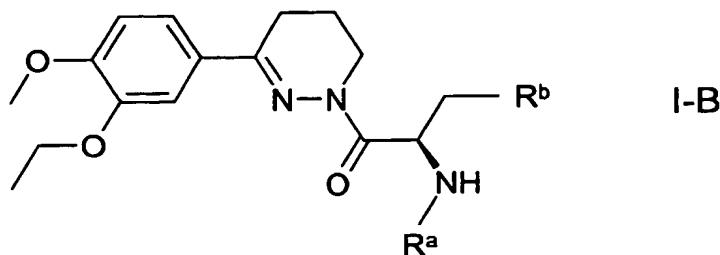


Tabelle 2

25 Die Verbindungen der Formel I-B sind R-konfiguriert, soweit nicht anders angegeben.

Nr.	R ^a	R ^b	Bemerkungen
I-B-1	BOC	3-Pyridyl	
I-B-2	H	3-Pyridyl	
I-B-3	BOC	4-Pyridyl	
I-B-4	H	4-Pyridyl	

5.2 4.4 Eine Lösung von 0,4 g I-B-1 und 1 ml TFA in 4 ml
5 Dichlormethan wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die TFA und
das DCM werden entfernt und der Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet.
Man erhält 164 mg I-B-2.

10 5.3 Eine Lösung von 1,0 g BOC-D-4-Pyridylalanin (8) und 0,6 g HOBt
in 5 ml DMF wird mit 0,8 g DAPC1 und 0,43 ml NMM versetzt. Man röhrt 4
Stunden bei Raumtemperatur, trägt 0,9 g (1) ein und röhrt 16 Stunden
nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 0,4 g I-B-3.

15 5.4 Eine Lösung von 0,35 g I-B-3 und 1 ml TFA in 10 ml Dichlormethan
wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die TFA und das DCM werden
entfernt und der Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 0,19 g
I-B-4.

Beispiel I: Auswirkung der Verbindungen der Formel I auf die Proliferation von T-Zellen

Periphere Blutmonozyten (PBMC) werden aus dem Blut gesunder Spender nach dem Lymphoprep-Gradientenverfahren isoliert. Pro Well werden

5 200000 PBMC in RPMI1640-Kulturmedium mit 5% hitzeinaktiviertem Humanserum (AB-Pool) 5 Tage bei 37°C und 10% CO₂ in 96-Well-Flachbodenmikrotiterplatten kultiviert. Die T-Zellen der PBMC-Probe werden selektiv mit einem monoklonalen Antikörper gegen CD3 stimuliert.

Die Kulturen werden in dreifacher Wiederholung, darunter eine

10 Kontrollgruppe ohne Behandlung, angesetzt.

Die Verbindungen der Formel I werden in einer Konzentration von 10⁻² M in DMSO gelöst und mit Kulturmedium verdünnt. Die Kontrollkulturen werden mit DMSO entsprechend der Inhibitorkonzentration behandelt. 18 Stunden vor dem Ende des Assays werden die Kulturen mit ³H-Thymidin versetzt.

15 Der Einbau der Radioaktivität in die Zellen wird dann in einem Beta-Zählgerät gemessen.

Die Werte von mindestens drei unabhängigen Versuchen werden als Prozenthemmung der Kontrolle (Mittel ± SFN) ohne Inhibitor berechnet. Aus diesen Werten wird der IC₅₀-Wert bestimmt.

20 **Beispiel II: Auswirkung der Verbindungen der Formel I auf die Cytokinproduktion in menschlichen peripheren Blutmonozyten**

Periphere Blutmonozyten (PBMC) werden aus dem Blut gesunder Spender nach dem Lymphoprep-Gradientenverfahren isoliert. Pro Well werden

25 200000 PBMC in RPMI1640-Kulturmedium mit 5% hitzeinaktiviertem Humanserum (AB-Pool) bei 37°C und 10% CO₂ in 96-Well-Flachbodenmikrotiterplatten kultiviert. Die Kulturen werden in dreifacher Wiederholung, darunter eine Kontrollgruppe, angesetzt. Lösungen der

Verbindungen der Formel I in DMSO werden in einer Konzentration von 10⁻² M hergestellt und mit Kulturmedium verdünnt. Die Kontrollkulturen werden mit DMSO-Konzentrationen entsprechend den Inhibitorkonzentrationen

30 behandelt.

Die Kulturüberstände von drei unabhängigen Versuchen werden gepoolt und die Cytokinaktivität im Überstand wird mit kommerziell erhältlichen ELISA-Test-Kits gemessen.

Die Daten werden als Prozenthemmung/Stimulation der Kontrolle ohne die Verbindung berechnet und der IC₅₀-Wert bzw. EC₅₀-Wert bei der Stimulation wird daraus bestimmt.

Die folgenden Beispiel betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

10 **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

20 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

25 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in 30 Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Laktose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise so zu Tabletten verpreßt, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10 **Beispiel F: Dragees**

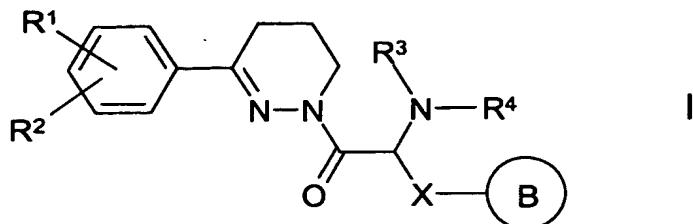
Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15 **Beispiel G: Kapseln**

20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

25 **Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel I**

5

worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, OH, OR⁸, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸ oder Hal bedeuten,

R¹ und R² zusammen auch -OCH₂O- oder -OCH₂CH₂O- bedeuten,

10 R³ H, A"R⁹, COA"R⁹, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹, CON(A"R⁹)(A'"R⁹), NH₂, NHA"R⁹, N(A"R⁹)(A'"R⁹), NCOA"R⁹ oder NCOOA"R⁹,

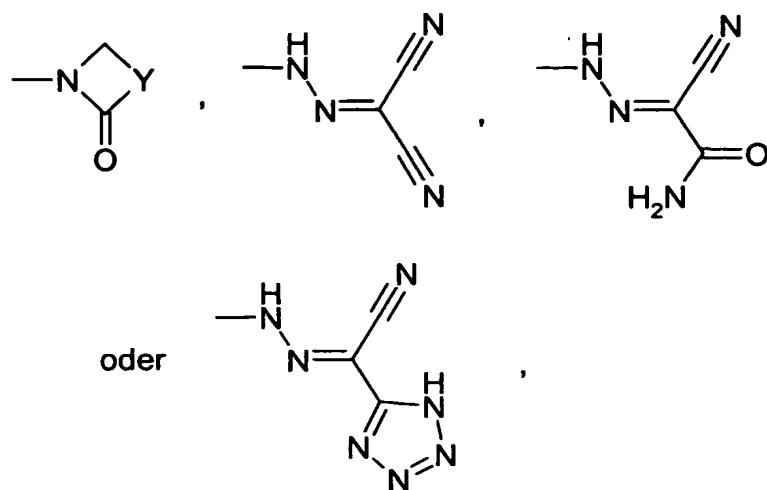
R⁴ H, A"R⁹, COA"R⁹, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹ oder CON(A"R⁹)(A'"R⁹),

15 B einen aromatischen isocyclischen oder heterocyclischen Rest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁵, R⁶ und/oder R⁷ substituiert sein kann,

X Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH oder NA"R⁹ ersetzt sein können,

20 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder 1 oder 2 H-Atome durch R¹¹ und/oder R¹² ersetzt sein können,

R⁵, R⁶, R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, A"R⁹, OH, OA"R⁹, NH₂, NHA"R⁹, N(A"R⁹)(A'"R⁹), NHCOA"R⁹, NHCOOA"R⁹, NHCONH₂, NHCONHA"R⁹, NHCON(A"R⁹)(A'"R⁹), Hal, COOH, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹, CON(A"R⁹)(A'"R⁹),



R^8 A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen,
5 R^9 H, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NH₂, NHA, NAA', NCOA, NCOOA, OH, OA, (CH₂)_nAryl oder (CH₂)_nHet,
 R^{10} Alkyl mit 1-10 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
10 worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NMe, NEt und/oder durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder 1 H-Atom durch R^9 ersetzt sein kann,
15 R^{11} H, A, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹, CON(A"R⁹)(A'"R⁹), NH₂, NHA"R⁹, N(A"R⁹)(A'"R⁹), NCOA"R⁹, NCOOA"R⁹, OH oder OA"R⁹,
 R^{12} H, A, COOA"R⁹, CONH₂, CONHA"R⁹ oder CON(A"R⁹)(A'"R⁹),
Y Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen, 20 worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH oder NR¹⁰ und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH oder NR¹⁰ und/oder 5 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder Aryl oder Het,

A und A' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin 10 eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NR¹⁰, NCOR¹⁰ oder NCOOR¹⁰ ersetzt sein können,

A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt, Alkylen mit 1-10 C-Atomen, Alkenylen mit 2-8 C-Atomen oder Cycloalkylen mit 3-7 C-Atomen, 15 worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH oder NR¹⁰ und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

A'' und A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin 20 eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NR¹⁰, NCOR¹⁰ oder NCOOR¹⁰ ersetzt sein können,

Aryl unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, R¹⁴, OR¹³, N(R¹³)₂, NO₂, CN, COOR¹³, CON(R¹³)₂, NR¹³COR¹³, NR¹³CON(R¹³)₂, NR¹³SO₂A, COR¹³, SO₂N(R¹³)₂, S(O)_mR¹⁴ 25 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl, H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R¹³ Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

25 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, R¹⁴, OR¹³, N(R¹³)₂, NO₂, CN, COOR¹³, CON(R¹³)₂, NR¹³COR¹³, NR¹³CON(R¹³)₂, 30 NR¹³SO₂R¹⁴, COR¹³, SO₂NR¹³ und/oder S(O)_mR¹⁴ substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-

5 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy,
Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl, Cyclopentyloxy,

10 Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander Methoxy, Ethoxy, Propoxy,
Isopropoxy, Cyclopentyloxy oder F

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹ 4-Methoxy,

R² 3-Ethoxy

25 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,

worin

R⁴ H bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,

5 worin

R^3 H, $COO(CH_2)_nAryl$, $COA''H$, $COOA''H$, $A''NAA'$, $A''Aryl$
oder $A''Het$ bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,

worin

X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,

worin

B Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl,
20 Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl,
Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinolinyl,
Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder
Chinoxalinyl, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach
durch OH, OA, NH_2 , NAA' , O-Alkylen-NAA', O-Alkylen-OH,
25 substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,

worin

B unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} , $N(R^{13})_2$,
O-Alkylen- $N(R^{13})_2$ oder O-Alkylen-OH substituiertes Phenyl oder
unsubstituiertes Pyridyl

bedeutet,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,
worin

10 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy,
Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl, Cyclopentyloxy,
Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy,

R^1 und R^2 zusammen auch $-OCH_2O-$ oder $-OCH_2CH_2O-$,

15 R^3 H, $A''R^9$, $COA''R^9$, $COOA''R^9$, $CONH_2$, $CONHA''R^9$,
 $CON(A''R^9)(A'''R^9)$, NH_2 , $NHA''R^9$, $N(A''R^9)(A'''R^9)$, $NCOA''R^9$ oder
 $NCOOA''R^9$,

R^4 H,

X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

20 A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen,

R^9 H, $(CH_2)_nAryl$ oder $(CH_2)_nHet$,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,
worin

30 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy,
Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl, Cyclopentyloxy,
Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy,

R^1 und R^2 zusammen auch $-OCH_2O-$ oder $-OCH_2CH_2O-$,

R^3 H, $A''R^9$, $COA''R^9$, $COOA''R^9$, $CONH_2$, $CONHA''R^9$,
 $CON(A''R^9)(A'''R^9)$, NH_2 , $NHA''R^9$, $N(A''R^9)(A'''R^9)$, $NCOA''R^9$ oder
 $NCOOA''R^9$,

R^4 H,

5 X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,
 A'' , A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen,

R^9 H, $(CH_2)_n$ Aryl oder $(CH_2)_n$ Het,

Aryl unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} substituiertes Phenyl,
10 Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl,

R^{13} H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Het Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl,
Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl,
Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinolinyl,
15 Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder
Chinoxalinyl,

B unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} , $N(R^{13})_2$,
O-Alkylen- $N(R^{13})_2$ oder O-Alkylen-OH substituiertes Phenyl oder
unsubstituiertes Pyridyl

20 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,

25 worin

R^1 , R^2 jeweils unabhängig voneinander Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder
Isopropoxy,

R^3 H, Fluorenylmethyloxycarbonyl, Acetyl, tert.-Butyloxycarbonyl,
Benzoyloxycarbonyl, N,N-Dimethylaminoethyl, Benzyl oder

30 Pyridylmethyl,

R^4 H,

X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

R^{13} H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
Het Pyridyl,
B unsubstituiertes oder einfach durch OR^{13} , $N(R^{13})_2$,
O-Alkylen- $N(R^{13})_2$ oder O-Alkylen-OH substituiertes Phenyl oder
5 unsubstituiertes Pyridyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

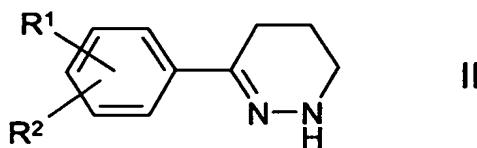
10 13. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 aus der Gruppe
a) {1-(1S)-(4-tert-Butoxy-benzyl)-2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-
5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-benzyl
ester,
b) {2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-
15 1-(1S)-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-benzyl ester,
c) 2-(2S)-Amino-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-
pyridazin-1-yl]-3-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-propan-1-on,
d) 3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2S)-(2-dimethylamino-
ethylamino)-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-
20 pyridazin-1-yl]-propan-1-on,
e) 2-(2S)-Amino-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1-[3-(3-
ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-propan-1-
on,
f) {1-(1S)-(4-tert-Butoxy-benzyl)-2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-
25 5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-9H-
fluoren-9-yl-methyl ester,
g) 2-(2S)-Amino-3-(4-tert-butoxy-phenyl)-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-
phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-propan-1-on,
h) 2-(2S)-Amino-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-
30 pyridazin-1-yl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propan-1-on,
i) 2-(2S)-Benzylamino-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-
4H-pyridazin-1-yl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propan-1-on,

j) 1-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-(2S)-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propan-1-on,
5 k) {1-(1R)-(4-Methoxy-benzyl)-2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-tert.-butylester,
10 l) {1-(1S)-(4-Methoxy-benzyl)-2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-tert.-butylester,
m) N-{1-(1S)-(4-tert-Butoxy-benzyl)-2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamid,
n) N-[2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-1-(1S)-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-acetamid,
15 o) {2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-1-(1R)-(pyridin-3-ylmethyl)-ethyl}-carbaminsäure-tert.-butylester,
p) 2-(2R)-Amino-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-3-pyridin-3-yl-propan-1-on,
q) {2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-1-(1R)-(pyridin-4-ylmethyl)-ethyl}-carbaminsäure-tert.-butylester,
20 r) 2-(2R)-Amino-1-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-3-pyridin-4-yl-propan-1-on,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
25 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

14. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 als Phosphodiesterase IV-Inhibitoren.

30 15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie deren Salzen und Solvaten, dadurch gekennzeichnet, daß man

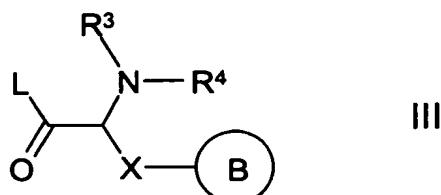
a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit einer Verbindung der Formel III



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte

10 OH-Gruppe bedeutet,

und R^3 , R^4 , X und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe

vorliegt, diese geschützt ist,

umsetzt,

15 und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder B in einen oder mehrere andere Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4

20 und/oder B umwandelt, indem man

i) einen Ether oder Ester spaltet,

ii) eine OH-Funktion alkyliert oder acyliert,

iii) eine Aminogruppe reduktiv alkyliert,

25 und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

16. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch unbedenklichen Salzen oder Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten, der an einer durch das PDE IV-Isozym in seiner Rolle bei der Regulierung der Aktivierung und Degranulation von menschlichen Eosinophilen vermittelten Erkrankung oder einem solchen Leiden leidet.

18. Verwendung nach Anspruch 17 von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch unbedenklichen Salzen oder Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

19. Verwendung nach Anspruch 17 oder 18 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von einer oder mehreren aus der Gruppe der folgenden Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden: Asthma jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Asthma aus der Gruppe atopisches Asthma, nichtatopisches Asthma, allergisches

Asthma, IgE-vermitteltes atopisches Asthma, Bronchialasthma, essentielles Asthma, Primärasthma, durch pathophysiologische Störungen hervorgerufenes endogenes Asthma, durch Umweltfaktoren hervorgerufenes exogenes Asthma, essentielles Asthma unbekannter oder 5 inapparenter Ursache, nichtatopisches Asthma, bronchitisches Asthma, emphysematisches Asthma, durch Belastung induziertes Asthma, Berufsasthma, durch Bakterien-, Pilz-, Protozoen- oder Virusinfektion hervorgerufenes infektallergisches Asthma, nichtallergisches Asthma, inzipientes Asthma, "wheezy infant syndrome";

10 chronische oder akute Bronchokonstriktion, chronische Bronchitis, Obstruktion der kleinen Atemwege sowie Emphysem; obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung aus der Gruppe Asthma; Staublunge, chronische 15 eosinophile Pneumonie; chronischer obstruktive pulmonaler Krankheit (COPD); COPD inklusive chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder damit assoziierte Atemnot, durch irreversible, fortschreitende Obstruktion der Atemwege gekennzeichnete COPD, Schocklunge (adult respiratory distress syndrome, ARDS) sowie Verschärfung der Überempfindlichkeit der 20 Atemwege aufgrund Therapie mit anderen Arzneistoffen; Staublunge jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Staublunge aus der Gruppe Aluminose oder Aluminiumstaublunge, Anthrakose(-Asthma), Asbestose oder Asbeststaublunge, Chalikose oder Kalkstaublunge, durch Einatmen von Straußfedernstaub verursachte 25 Ptilose, durch Einatmung von Eisenteilchen verursachte Siderose, Silikose oder Steinstaublunge, Byssinose oder Baumwollstaubpneumokoniose sowie Talkpneumokoniose;

30 Bronchitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchitis aus der Gruppe akute Bronchitis, akute laryngotracheale Bronchitis, durch Erdnüsse ausgelöste Bronchitis, Bronchialkatarrh, kruppöse Bronchitis, Bronchitis ohne Auswurf, infektiöse Asthmabronchitis, Bronchitis mit Auswurf, Staphylokokken- oder Streptokokkenbronchitis;

sowie Vesikulärbronchitis;

Bronchiektasie jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchiektasie aus der Gruppe zylindrische Bronchiektasie, sackförmige Bronchiektasie, spindelförmige Bronchiektasie, Bronchiolendilatation, 5 zystische Bronchiektasie, Bronchiektasie ohne Auswurf, sowie follikuläre Bronchiektasie;

jahreszeitlich bedingte allergische Rhinitis, perenniale allergische Rhinitis, oder Sinusitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Sinusitis aus der Gruppe eitriger oder nichteitriger Sinusitis, akute oder 10 chronische Sinusitis, Ethmoiditis, Stirnhöhlenentzündung, Kieferhöhlenentzündung oder Sphenoiditis;

rheumatoide Arthritis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder rheumatoide Arthritis aus der Gruppe akute Arthritis, akute Gichtarthritis, primär-chronische Polyarthritis, Osteoarrose, Infektarthritis, 15 Lyme-Arthritis, progrediente Arthritis, Arthritis psoriatica, sowie Spondylarthritis;

Gicht sowie mit Entzündung assoziiertes Fieber bzw. mit Entzündung assoziierter Schmerz;

eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte 20 Störung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung aus der Gruppe Eosinophilie, eosinophiles Lungeninfiltrat, Löffler-Syndrom, chronische eosinophile Pneumonie, tropische Lungeneosinophilie, broncho-pneumonische Aspergillose, Aspergillom, eosinophiles Granulom, 25 allergische granulomatöse Angiitis bzw. Churg-Strauss-Syndrom, Polyarteriitis nodosa (PAN), sowie systemische Vasculitis necroticans;

atopische Dermatitis, allergische Dermatitis, oder allergisches oder atopisches Ekzem;

Nesselsucht jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder 30 Nesselsucht aus der Gruppe immunbedingte Nesselsucht, Komplementbedingte Nesselsucht, durch Nesselsucht auslösendes Material induzierte Nesselsucht, durch physikalische Reize ausgelöste Nesselsucht, durch

Streß ausgelöste Nesselsucht, idiopatische Nesselsucht, akute Nesselsucht, chronische Nesselsucht, angioneurotisches Ödem, Urticaria cholinergica, Kälteurtikaria in ihrer autosomal-dominanten Form oder in ihrer erworbenen Form, Kontakturtikaria, Urticaria gigantean sowie

5 Papelurtikaria;

Konjunktivitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Konjunktivitis aus der Gruppe Conjunctivitis actinica, akute katarrhalische Konjunktivitis, akute contagiose Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, atopische Konjunktivitis, chronische katarrhalische Konjunktivitis, eitrige

10 Konjunktivitis sowie Frühjahrskonjunktivitis;

Uveitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese oder Uveitis aus der Gruppe Entzündung der ganzen Uvea oder eines Teils davon, Uveitis anterior, Iritis, Cyclitis, Iridocyclitis, granulomatöse Uveitis, nichtgranulomatöse Uveitis, phakoantigene Uveitis, Uveitis posterior,

15 Choroiditis sowie Choriorethinitis;

Schuppenflechte;

multiple Sklerose jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder multiple Sklerose aus der Gruppe primär progrediente multiple Sklerose sowie multiple Sklerose mit schubweisem Verlauf und Neigung zu

20 Remissionen;

Autoimmun-/Entzündungserkrankungen jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine Autoimmun-/Entzündungserkrankung aus der Gruppe autoimmunhämatologische Störungen, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, aregenerative Anämie, idiopatische thrombozytopenie

25 Purpura, systemischer Lupus erythematosus, Polychondritis, Skleroderm, Wegener-Granulomatose, Lichtkrankheit, chronisch-aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Stevens-Johnson-Syndrom, idiopathische Sprue, Autoimmun-Reizkolonerkrankungen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, endokrine Ophthamopathy, Basedow-Krankheit, Sarkoidose, Alveolitis,

30 chronische Hypersensitivitätspneumonitis, primär biliäre Zirrhose, Insulinmangeldiabetes oder Typ 1 Diabetes mellitus, Uveitis anterior, granulomatöse Uveitis oder Uveitis posterior, Keratoconjunctivitis sicca,

Keratoconjunctivitis epidemica, (diffuse) interstitielle Lungenfibrose, Lungenzirrhose, Mukoviszidose, Arthritis psoriatica, Glomerulonephritis mit und ohne Nephrose, akute Glomerulonephritis, idiopathische Nephrose, Minimal-Change-Nephropathie, entzündliche/ hyperproliferative

5 Hauterkrankungen, Schuppenflechte, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, familiärer gutartiger Pemphigus, Pemphigus erythematosus, Pemphigus foliaceus sowie Pemphigus vulgaris;

Vorbeugung einer Fremdtransplantatabstoßung nach

10 Organtransplantation,
Reizdarm (inflammatory bowel disease, IBD) jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Reizdarm aus der Gruppe ulzerative Kolitis (UC), kollagenöse Kolitis, Colitis polyposa, transmurale Kolitis sowie Morbus Crohn (CD);

15 septischer Schock jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder septischer Schock aus der Gruppe Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Kachexie, Malaria kachexie, hypophysäre Kachexie, uremämische Kachexie, Herzkachexie, Cachexia suprarenalis bzw. Addison-Krankheit, karzinomatöse Kachexie sowie Kachexie auf Grund

20 von Infektion durch Human Immunodeficiency Virus (HIV);

Leberschädigung;

pulmonaler Hochdruck sowie durch Sauerstoffmangel hervorgerufener pulmonaler Hochdruck;

25 Knochenschwunderkrankungen, primäre Osteoporose und sekundäre Osteoporose;

krankhafte Störungen des Zentralnervensystems jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine krankhafte Störung des Zentralnervensystems aus der Gruppe Depression, Morbus Parkinson, Lern- und Gedächtnissstörungen, tardive Dyskinesie, Drogenabhängigkeit,

30 arteriosklerotische Demenz, sowie Demenz als Begleiterscheinung von Chorea Huntington, Morbus Wilson, Paralysis agitans sowie Thalamusatrophien;

Infektionen, insbesondere Virusinfektionen, wobei diese Viren die Produktion von TNF- α in ihrem Wirt erhöhen oder wobei diese Viren gegenüber Hinaufregulierung von TNF- α in ihrem Wirt empfindlich sind, so daß ihre Replikation oder andere wichtige Aktivitäten behindert werden,
5 darunter Viren aus der Gruppe HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Zytomegalievirus, CMV; Grippe, Adenoviren und Herpesviren, darunter Herpes zoster und Herpes simplex;

10 Hefe- und Pilzinfektionen, wobei diese Hefen und Pilze gegenüber Hinaufregulierung durch TNF- α empfindlich sind oder die TNF- α -Produktion in ihrem Wirt auslösen, z.B. Pilzmeningitis, insbesondere bei gemeinsamer Verabreichung mit anderen Arzneistoffen der Wahl zur Behandlung systemischer Hefe- und Pilzinfektionen, darunter den Polymycinen, z.B. Polymycin B, Imidazolen, z.B. Clotrimazol, Econazol, Miconazol und Ketoconazol, den Triazolen, z.B. Fluconazol und Itranaazol,
15 sowie den Amphotericinen, z.B. Amphotericin B und liposomales Amphotericin B, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

20 Ischämie-Reperfusionsschädigung, Autoimmundiabetes, retinale Autoimmunität, chronische lymphozytische Leukämie, HIV-Infektionen, Lupus erythematosus, Nieren- und Harnleitererkrankungen, krankhafte Urogenital- und Gastrointestinalstörungen, sowie Prostataerkrankungen.

20. Verwendung nach Anspruch 17, 18 oder 19 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von (1) Entzündungserkrankungen und -leiden, inklusive Gelenkentzündung, rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Reizdarm, ulzerative Kolitis, chronische Glomerulonephritis, Dermatitis sowie Morbus Crohn, (2) Erkrankungen und Leiden der Atemwege, inklusive Asthma, Schocklunge, chronische Pulmonitis, Bronchitis, chronische obstruktive Atemwegserkrankung sowie Silikose,
25 (3) Infektionskrankheiten und -leiden inklusive Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, grammnegative Sepsis, toxisches Schocksyndrom,

durch Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektionen hervorgerufenes Fieber bzw. Myalgie, sowie Grippe; (4) Immunerkrankungen und -leiden, inklusive Autoimmundiabetes, systemischer Lupus erythematosus, GvH-Reaktion, Abstoßung von Fremdtransplantaten, multiple Sklerose, Schuppenflechte und allergische Rhinitis, sowie (5) weitere Erkrankungen und Leiden, darunter Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionsschädigung, sekundäre Kachexie aufgrund Infektion oder Malignität, sekundäre Kachexie aufgrund AIDS, Infektion mit Human Immune Deficiency Virus (HIV), oder AIDS-related-Complex (ARC), Keloidbildung, Narbengewebsbildung, Typ 1 Diabetes mellitus sowie Leukämie.

15 21. Verwendung nach Anspruch 17 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokarderkrankungen.

22. Verwendung nach Anspruch 21 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokarderkrankungen, wobei diese Myokarderkrankungen entzündliche und immunologische Eigenschaften aufweisen.

20 23. Verwendung nach Anspruch 17 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von koronarer Herzerkrankung, reversibler oder irreversibler Myokardischämie/Reperfusionsschädigung, akutem oder chronischem Herzversagen und Restenose, darunter In-Stent-Rostenose und Stent-in-Stent-Rostenose.

25 24. Kombination einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zusammen mit einer oder mehreren Mitgliedern der folgenden Gruppe:

30 (a) Leukotriene-Biosyntheseinhibitoren: 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren und Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) aus

der Gruppe Zileuton, ABT-761, Fenleuton, Tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-substituierte) Thiophen-2-alkylsulfonamide, 2,6-di-tert.-Butylphenolhydrazone, Zeneca ZD-2138, SB-210661, die 5 pyridinylsubstituierte 2-Cyannaphthalinverbindung L-739,010, die 2-Cyanchinolinverbindung L-746,530, die Indol- und Chinolinverbindungen MK-591, MK-886 und BAY x 1005;

(b) Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 und LTE_4 aus der Gruppe der Phenothiazin-3-on-Verbindung L-651,392, der

10 Amidinoverbindung CGS-25019c, der Benzoxazolaminverbindung Ontazolast, der Benzolcarboximidamidverbindung BIIL 284/260, der Verbindungen Zafirlukast, Ablukast, Montelukast, Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x 15 7195;

15 (c) PDE IV-Inhibitoren;

(d) 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren; Antagonisten des 5-lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP);

20 (e) Doppelinhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) und Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (platelet activating factor PAF);

(f) Leukotrienantagonisten (LTRAs), darunter Antagonisten von LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 und LTE_4 ;

25 (g) Antihistamin-H₁-Rezeptorantagonisten, darunter Cetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin und Chlorpheniramin;

30 (h) gastroprotektive H₂-Rezeptorantagonisten;

(i) oral oder topisch verabreichte α_1 - und α_2 -Adrenorezeptor-Agonist-Vasokonstriktor-Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung aus der Gruppe Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid sowie Ethylnorepinephrinhydrochlorid;

5 (j) ein oder mehrere α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoragonisten wie oben unter (i) aufgezählt in Kombination mit einem oder mehreren Inhibitoren der 10 5-Lipoxygenase (5-LO) wie oben unter (a) aufgezählt;

(k) Anticholinergika, darunter Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Pirenzepin sowie Telenzepin;

15 (l) β_1 - bis β_4 -Adrenorezeptoragonisten aus der Gruppe Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterol und Pirbuterol;

(m) Theophyllin und Aminophyllin;

20 (n) Natriumcromoglycat;

(o) Muscarinreceptor (M1, M2 und M3)-Aantagonisten;

25 (p) COX-1-Inhibitoren (NSAIDs) sowie Stickoxid-NSAIDs;

(q) der COX-2-selektive Inhibitoren Rofecoxib;

(r) Mimetika des insulinähnlichen Wachstumsfaktors Typ I (IGF-1);

30 (s) Ciclesonid;

(t) Inhalations-Glucokortikoide mit verringerten systemischen Nebenwirkungen aus der Gruppe Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetonid, Beclomethasondipropionat, Budesonid,
5 Fluticasonpropionat sowie Mometasonfuroat;

(u) Tryptaseinhibitoren;

(v) Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF);
10 (w) monoklonale Antikörper gegen endogene entzündliche Körper;

(x) IPL 576;

15 (y) Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF α)-Mittel aus der Gruppe Etanercept, Infliximab und D2E7;

(z) DMARDs aus der Gruppe Leflunomid;

20 (aa) TCR-Peptide;

(bb) Inhibitoren des interleukinumwandelnden Enzyms (interleukin converting enzyme, ICE);

25 (cc) IMPDH-Inhibitoren;

(dd) Adhäsionsmolekülinhibitoren, darunter VLA-4-Antagonisten;

(ee) Kathepsine;

30 (ff) MAP-Kinaseinhibitoren;

- (gg) Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Inhibitoren;
- (hh) Kinin-B₁- und -B₂-Rezeptor-Antagonisten;
- 5 (ii) Gold in Form einer Aurothiogruppe zusammen mit verschiedenen hydrophilen Gruppen;
- (jj) Immunosuppressiva aus der Gruppe Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat;
- 10 (kk) Mittel gegen Gicht aus der Gruppe Kolchizine;
- (ll) Xanthinoxidaseinhibitoren aus der Gruppe Allopurinol;
- 15 (mm) Urikosurika aus der Gruppe Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzbromaron;
- (nn) Antineoplastica, bei denen es sich um antimitotische Arzneistoffe aus der Gruppe Vinblastin und Vincristin handelt;
- 20 (oo) Mittel zur Förderung der Wachstumshormonsekretion;
- (pp) Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen (MMPs) aus der Gruppe Stromelysine, Kollagenasen, Gelatinasen, Aggrecanase, Kollagenase-1 (MMP-1), Kollagenase-2 (MMP-8), Kollagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11);
- (qq) "transforming growth factor" (TGF β);
- 30 (rr) "platelet-derived growth factor" (PDGF);

(ss) Fibroblasten-Wachstumsfaktor aus der Gruppe "basic fibroblast growth factor" (bFGF);

(tt) "granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF);

5

(uu) Capsaicin;

(vv) Tachykinin-NK₁- und -NK₃-Rezeptor-Antagonisten aus der Gruppe NKP-608C; SB233412 (Talnetant) und D-4418;

10

(ww) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe UT-77 und ZD-0892;

sowie

15

(xx) Adenosin-A2a-Rezeptoragonisten.

25. Arzneimittel mit mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

26. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen
25 (a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D237/04 C07D401/12 C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 06704 A (MERCK PATENT GMBH) 19 February 1998 (1998-02-19) the whole document & EP 0 922 036 A 16 June 1999 (1999-06-16) cited in the application ---	1,14-20
A	WO 99 65880 A (MERCK PATENT GMBH) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document ---	1,14-20
A	WO 01 57025 A (PFIZER PRODUCTS INC) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application ----	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2003

Date of mailing of the international search report

29/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9806704	A 19-02-1998	DE 19632549 A1		19-02-1998
		AU 725652 B2		19-10-2000
		AU 4013397 A		06-03-1998
		BR 9711066 A		17-08-1999
		CN 1227547 A , B		01-09-1999
		CZ 9900493 A3		12-05-1999
		WO 9806704 A1		19-02-1998
		EP 0922036 A1		16-06-1999
		HU 0001760 A2		28-05-2001
		JP 2001503022 T		06-03-2001
		KR 2000029921 A		25-05-2000
		NO 990676 A		12-02-1999
		PL 331557 A1		19-07-1999
		RU 2201923 C2		10-04-2003
		SK 16899 A3		10-12-1999
		TW 427980 B		01-04-2001
		US 6479494 B1		12-11-2002
		ZA 9707206 A		12-11-1999
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9965880	A 23-12-1999	DE 19826841 A1		23-12-1999
		AU 750019 B2		11-07-2002
		AU 4259099 A		05-01-2000
		BR 9911177 A		13-03-2001
		CA 2335104 A1		23-12-1999
		CN 1305465 T		25-07-2001
		WO 9965880 A1		23-12-1999
		EP 1087946 A1		04-04-2001
		HU 0102215 A2		28-03-2002
		JP 2002518377 T		25-06-2002
		NO 20006412 A		15-12-2000
		PL 344796 A1		19-11-2001
		SK 18932000 A3		11-06-2001
		US 6417188 B1		09-07-2002
		ZA 200100418 A		07-05-2002
-----	-----	-----	-----	-----
WO 0157025	A 09-08-2001	AU 2700301 A		14-08-2001
		BG 106868 A		31-01-2003
		BR 0107934 A		25-03-2003
		CA 2396458 A1		09-08-2001
		CN 1404480 T		19-03-2003
		CZ 20022413 A3		13-08-2003
		EP 1252157 A1		30-10-2002
		HU 0204271 A2		28-05-2003
		WO 0157025 A1		09-08-2001
		JP 2003522165 T		22-07-2003
		NO 20023614 A		30-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04930

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D237/04 C07D401/12 C07D401/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 06704 A (MERCK PATENT GMBH) 19. Februar 1998 (1998-02-19) das ganze Dokument & EP 0 922 036 A 16. Juni 1999 (1999-06-16) in der Anmeldung erwähnt ---	1, 14-20
A	WO 99 65880 A (MERCK PATENT GMBH) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) das ganze Dokument ---	1, 14-20
A	WO 01 57025 A (PFIZER PRODUCTS INC) 9. August 2001 (2001-08-09) in der Anmeldung erwähnt -----	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Amsterdam, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/04930

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9806704	A	19-02-1998	DE	19632549 A1		19-02-1998
			AU	725652 B2		19-10-2000
			AU	4013397 A		06-03-1998
			BR	9711066 A		17-08-1999
			CN	1227547 A , B		01-09-1999
			CZ	9900493 A3		12-05-1999
			WO	9806704 A1		19-02-1998
			EP	0922036 A1		16-06-1999
			HU	0001760 A2		28-05-2001
			JP	2001503022 T		06-03-2001
			KR	2000029921 A		25-05-2000
			NO	990676 A		12-02-1999
			PL	331557 A1		19-07-1999
			RU	2201923 C2		10-04-2003
			SK	16899 A3		10-12-1999
			TW	427980 B		01-04-2001
			US	6479494 B1		12-11-2002
			ZA	9707206 A		12-11-1999

WO 9965880	A	23-12-1999	DE	19826841 A1		23-12-1999
			AU	750019 B2		11-07-2002
			AU	4259099 A		05-01-2000
			BR	9911177 A		13-03-2001
			CA	2335104 A1		23-12-1999
			CN	1305465 T		25-07-2001
			WO	9965880 A1		23-12-1999
			EP	1087946 A1		04-04-2001
			HU	0102215 A2		28-03-2002
			JP	2002518377 T		25-06-2002
			NO	20006412 A		15-12-2000
			PL	344796 A1		19-11-2001
			SK	18932000 A3		11-06-2001
			US	6417188 B1		09-07-2002
			ZA	200100418 A		07-05-2002

WO 0157025	A	09-08-2001	AU	2700301 A		14-08-2001
			BG	106868 A		31-01-2003
			BR	0107934 A		25-03-2003
			CA	2396458 A1		09-08-2001
			CN	1404480 T		19-03-2003
			CZ	20022413 A3		13-08-2003
			EP	1252157 A1		30-10-2002
			HU	0204271 A2		28-05-2003
			WO	0157025 A1		09-08-2001
			JP	2003522165 T		22-07-2003
			NO	20023614 A		30-09-2002
